

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

**Estudio de agentes bloqueadores adrenérgicos : síntesis de
nuevos derivados del I-ariloxi-3-alquilamino-2-propanol**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Miguel Fau de Casa-Juana Muñoz

Madrid, 2015

TP
1980
112

Miguel Fau de Casa-Juana Muñoz



X-53-044148-8

ESTUDIO DE AGENTES BLOQUEADORES ADRENERGICOS: SINTESIS
DE NUEVOS DERIVADOS DEL 1-ARILOXI-3-ALQUILAMINO-2-PROPANOL

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Complutense de Madrid
1980



BIBLIOTECA

© Miguel Fau de Casa-Juana Muñoz
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1980
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-25379-1980

MIGUEL FAU DE CASA-JUANA MUÑOZ

ESTUDIO DE AGENTES BLOQUEADORES
ADRENERGICOS: SINTESIS DE NUEVOS DE
RIVADOS DEL 1-ARILOXI-3-ALQUILAMI-
NO-2-PROPANOL

D. Carlos Sunkel Letelier

Doctor en Ciencias Químicas, Jefe Técnico de
Investigación de los Laboratorios Alter, S.A.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Químicas
Departamento de Química Orgánica

Año 1980

-ii-

A mis padres, Enrique y M^a del Carmen,
y a mi esposa, M^a Isabel.

Este trabajo se ha realizado en el Departamento de Investigación de los Laboratorios Alter, S. A.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. - D. Carlos Sunkel Letelier, que ha propuesto el tema del mismo y ha hecho posible su realización con su constante interés, haciéndolo extensivo al Prof. Dr. D. Manuel Armijo Valenzuela.

Mi reconocimiento al Dr. D. José Luis Soto Cámara, - Prof. Ponente de la Tesis, por su acogida y atención en el Departamento de Química Orgánica durante dos años.

Asimismo, agradezco a D. Fernando Caudevilla la realización de los análisis fisicoquímicos. A D. Salvador Alonso y - D. Javier Cillero, junto con el Dr. P. R. Statkov de los Laboratorios Cermol (Evionnaz, Suiza), la determinación de los valores de actividad biológica. A Dña. Rosa Mínguez, su directa colaboración. A D. Fernando Cillero, su ayuda y estímulo.

Por último, deseo agradecer especialmente a los Laboratorios Alter, S.A. la oportunidad ofrecida para la realización de este trabajo.

I N D I C E

	<u>Página</u>
I. <u>INTRODUCCION</u>	1
II. <u>PARTE TEORICA</u>	5
II.1. <u>INTRODUCCION AL CAMPO: Los Bloqueadores</u>	
Beta-adrenérgicos	6
II.2. <u>VIAS DE SINTESIS</u>	12
II.2.1. <u>Síntesis de 1H-Isoindol-</u>	
-1,3(2H)-dionas	12
II.2.2. <u>Síntesis de 2,3-Dihidro-</u>	
-1H-isoindol-1-onas	14
II.2.2.1. <u>Método A</u>	14
II.2.2.2. <u>Método A'</u>	17
II.2.2.3. <u>Método B</u>	17
II.2.2.4. <u>Método C</u>	21
II.2.2.5. <u>Método D</u>	21
II.2.2.6. <u>Método E</u>	23
II.2.2.7. <u>Método F</u>	24
II.2.2.8. <u>Método G</u>	24
II.2.3. <u>Síntesis de [2- (2,3-epoxipro-</u>	
xi)fenil]-2,3-dihidro-1H-iso-	
indol-1-onas	25

	<u>Página</u>
II.2.4. Síntesis de 2-[(2-Hidroxi- -3-(alquilamino)propoxi)fe nil]-2,3-dihidro-1H-isoin- dol-1-onas (clorhidratos)	27
II.2.4.1. Método H	28
II.2.4.2. Método I	28
II.2.4.3. Método J	28
II.2.4.4. Método K	29
II.2.4.5. Método L	30
II.3. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD BIOLOGICA	32
II.3.1. Medición de la Actividad Biológica	32
II.3.2. Expresión de la Actividad Biológica relativa	33
II.3.3. Resultados de la Actividad Biológica	35
II.4. ESTUDIO DE LA INTERACCION FARMACO- -RECEPTOR ADRENERGICO	45
II.4.1. Antecedentes Bibliográficos	45
II.4.2. Análisis Conformacional de los derivados de la 2- (2- -hidroxi-3-(alquilamino)- propoxi)fenil 2,3-dihidro -1H-isoindol-1-ona	48

PáginaIII. PARTE EXPERIMENTAL 66

III.1. Obtención de 2-(Hidroxifenil)-1H-
-isoindol-1,3(2H)-dionas 68

III.2. Obtención de 2-(Hidroxifenil)-
-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas 72

III.2.1. Por Reducción de 1H-
-isoidol-1,3(2H)-dionas 72

III.2.2. Por Reducción y Desmetilación de Metoxifenil-derivados de 1H-Isoindol-1,3(2H)-dionas 73

III.2.3. Por Formación de una Base de Schiff y sucesivas reacciones de Hidrogenación, Clorocarbonilación, Ciclación y Desmetilación ... 74

III.2.4. A partir del o-Carboxi-
benzaldehído 77

III.2.5. Por Hidrogenación cata-
lítica 78

III.2.6. A partir del o-Bromometilbenzoato de Etilo 78

III.2.7. A partir del o-Etalal-
dehído 79

	<u>Página</u>
III.2.8. Por Reducción de 3-Hidro- xi-2,3-dihidro-1H-isoin- dol-1-onas	79
III.3. Obtención de 2-[(2,3-Epoxipropoxi) fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1- onas	89
III.4. Obtención de 2-[(2-Hidroxi-3-(al- quilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihi- dro-1H-isoindol-1-onas (Clorhidra tos)	92
IV. <u>COLECCION DE ESPECTROS E INTERPRETACION</u>	96
V. <u>CONCLUSIONES</u>	181
VI. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	187

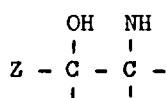
I. INTRODUCCION

Desde los resultados obtenidos por Alhquist⁽¹⁾ en sus investigaciones sobre los receptores adrenérgicos, se admite unánimemente la existencia de receptores alfa y receptores beta, si bien estos últimos se subdividen en receptores beta₁ y receptores beta₂. A partir de tal concepción surge la conveniencia de agrupar los fármacos bloqueantes, atendiendo a su selectividad, en bloqueantes de receptores alfa y bloqueantes de receptores beta. Aquéllos, inhibidores esencialmente de las respuestas de excitación simpática, con excepción de las producidas a nivel del intestino y estos últimos bloqueantes principalmente, de las respuestas inhibitorias, con excepción de las dependientes de los receptores beta miocárdicos que son estimulantes. Los bloqueantes alfa no modifican la respuesta de los receptores beta ni los bloqueantes beta inhiben la de los receptores alfa.

Por la trascendencia de sus acciones terapéuticas, los fármacos bloqueantes de los receptores beta son objeto de atención preferente en estos últimos años y desde que, en 1964, Black y colaboradores⁽²⁾ introdujeron el Propranolol como beta-bloqueante puro, se han estudiado muchos fármacos dotados de acción semejante o parecida, aunque debamos reconocer que aquel compuesto es el de más amplia aplicación en clínica.

De acuerdo con Ammon y cols.⁽³⁾, dividiremos los beta-bloqueantes en dos grandes grupos: El grupo A, que incluye a los derivados del 1-aril-2-alquilaminoetanol, y el grupo B, al que pertenecen los compuestos que poseen una cadena lateral referible

al 3-alkil(normalmente Isopropil o Tercbutil)amino-2-propanol y con la posición "1" sustituida por las diferentes agrupaciones "ariloxi". Estos últimos son los más utilizados por presentar alguna ventaja sobre los primeros ya sea desde el punto de vista de su actividad biológica o de su mayor selectividad frente a los distintos tipos de receptores adrenérgicos.

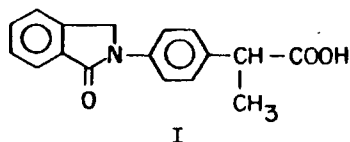


Grupo A: Z=arilo

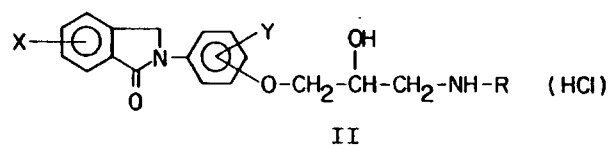
Grupo B: Z=aril-O-CH₂

Crowther y Smith⁽⁴⁾ y posteriormente el mismo Crowther y cols.⁽⁵⁾ demostraron la existencia de propiedades bloqueantes beta-adrenérgicas en los 1-fenoxi-3-amino-2-propanoles sustituidos.

De cuanto precede, parece poder deducirse que una solución simple y directa para obtener fármacos con actividad beta-bloqueante, es unir, a la cadena lateral común ya indicada, un resto "ariloxi" nuevo y a ser posible con alguna propiedad farmacológica interesante. Para ello se consideró la molécula de Indoprofén (I), potente antiinflamatorio⁽⁶⁾ que posee en su estructura un anillo 1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindólico con probada actividad espasmolítica y antiparkinsoniana⁽⁷⁾.



Todo ello indujo a aplicar la síntesis y el estudio biológico a derivados de la 2-[(2-hidroxí-3-(alquilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (II).



De acuerdo con este planteamiento, se planificó el trabajo en las siguientes etapas: En primer lugar, se realizó la síntesis de una serie de compuestos del tipo II, con los siguientes sustituyentes:

X= H, CH₃

Y= H, CH₃, Cl, Cl₂

R= i-Pr, t-Bu.

A continuación, fué evaluada la actividad farmacológica de alguno de dichos compuestos para confirmar sus posibilidades de aplicación en el campo de los bloqueadores beta-adrenérgicos y, por último, como complemento del estudio anterior, y con objeto de contribuir a una mayor comprensión del mecanismo de la interacción fármaco-receptor biológico así como al mejor conocimiento de la topografía macromolecular del segundo, se llevó a cabo un análisis conformacional de los productos indicados en solución, mediante métodos espectroscópicos de R.M.N de protón, y de acuerdo con los trabajos realizados en 1.977 por T. Jen y C. Kaiser⁽⁸⁾.

II. PARTE TEORICA

II.1.- INTRODUCCION AL CAMPO: Los bloqueadores beta-adrenérgicos.

Los beta-bloqueantes son fármacos de muy amplia aplicación puesto que sus efectos se manifiestan sobre el sistema cardiovascular, respiratorio, digestivo, genital, funciones metabólicas, etc., precisamente por su acción bloqueante de los receptores beta; pero también pueden ejercer efectos independientes del bloqueo beta, tales como la acción antiarrítmica o quinidiforme, colerética y anestésica local.

En relación con nuestro esquema de trabajo, nos interesa considerar esencialmente los efectos sobre corazón de los beta-bloqueantes, sean o no dependientes de su acción específica. En líneas generales, la administración de estos fármacos determina disminución de la fuerza de contracción, de la frecuencia y del flujo coronario, del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno. Además, deprimen la excitabilidad y la conductibilidad, incrementando el período refractario aurículo-ventricular⁽⁹⁾.

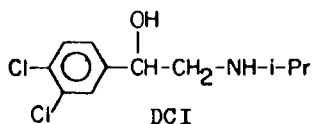
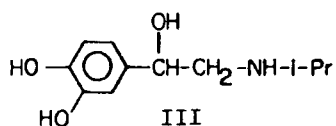
De estos efectos sobre corazón, se deduce su ventajosa utilización en los cuadros clínicos en que se muestra excesiva la actividad simpática, está incrementado el trabajo cardíaco y aumentadas las necesidades de oxígeno de la fibra miocárdica o también en ciertas alteraciones del ritmo cardíaco. De aquí su frecuente utilización en la angina de pecho, arritmias cardíacas, infarto miocárdico, etc. En cuanto a la acción antiarrítmica, es destacable que, con independencia de la acción beta-bloqueante, este grupo de fármacos se comporta como antiarrítmicos directos, y así parece acreditarlo el que el isómero "dextro" del Proprano-

lol, de escasa actividad beta-bloqueante, equipara al isómero "levo" en la prevención de arritmias inducidas. Se puede admitir que la acción antiarrítmica de los beta-bloqueantes es resultante en gran parte de su actividad intrínseca simpaticolítica pero también de otros efectos, tales como el estabilizante de membrana, el agonista parcial a nivel de receptores presinápticos, la actividad selectiva sobre receptores cardíacos, etc.⁽¹⁰⁾.

La mayor de los fármacos beta-bloqueantes antagonizan indiscriminadamente las respuestas dependientes de la activación de los receptores beta₁ y beta₂. Se trata de fármacos no selectivos. Otros, en cambio, muestran cierto grado de selectividad. Sobre esta base, los bloqueantes de los receptores beta incluyen dos subgrupos:

1. Bloqueantes de receptores beta no selectivos.
2. Bloqueantes de receptores beta de tipo selectivo.

Cuando Ahlquist propuso por primera vez su hipótesis, las únicas drogas bloqueantes de los receptores adrenérgicos disponibles (la fenoxibenzamina y la fenetolamina) sólo bloqueaban los receptores alfa. Un gran avance fué realizado cuando Powell y Slater⁽¹¹⁾ en 1.958 encontraron la primera droga con una acción beta-bloqueante selectiva; se trataba de un dicloro análogo de la Isoprenalina (III), el dicloro-isoproterenol (DCI).



Poco más tarde, ésto fué confirmado por Moran y Perkins (12), quienes, además, demostraron que el compuesto antagonizaba competitivamente las respuestas inotrópicas positivas y cronotrópicas a la estimulación de las fibras simpáticas. Su estudio fué la primera descripción clara de un bloqueo adrenérgico específico del corazón. No fué usado en el hombre debido a su prominente acción estimulante beta-receptora, es decir, se trataba de un agonista parcial.

Años más tarde, en 1.962, Black y Stephenson⁽¹³⁾ descubrieron el Pronetalol, con propiedades semejantes a las del DCI - aunque con menor actividad simpaticomimética. A causa de su poder carcinogénico en animales, no tuvo aplicación clínica. Con posterioridad, Black y cols.⁽²⁾ introdujeron el Propranolol en 1.964, ya con la cadena lateral del 3-alquilamino-2-propanol. Este fármaco resultó ser un beta-bloqueante puro, desprovisto de actividad simpaticomimética y diez veces más potente que el Pronetalol.

A partir de estos conocimientos fueron propuestos un elevado número de beta-bloqueantes, de diversas potencias. En alguno de ellos, como por ejemplo en el Inpea, la cadena lateral es idéntica a la de la Isoprenalina; en otros, una pequeña modificación de dicha cadena o del anillo aromático ha alterado sustancialmente sus propiedades beta-bloqueadoras. Por ejemplo, la inclusión del grupo $-O-CH_2-$ entre el anillo aromático y la cadena lateral, como en el caso del Propranolol, Oxprenolol, Alprenolol y Practolol, induce un aumento de diez o más veces la potencia beta-bloqueante.

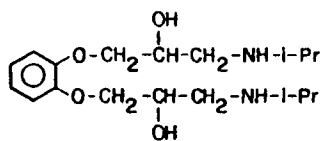
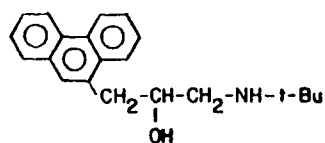
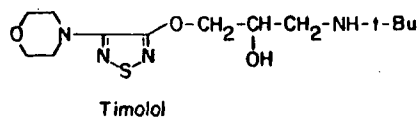
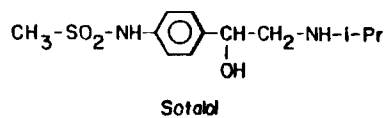
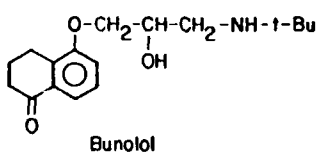
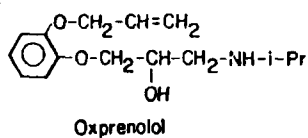
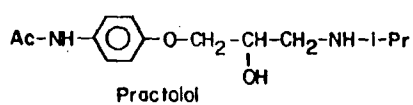
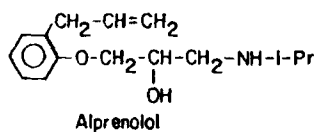
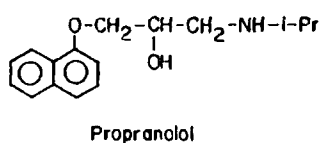
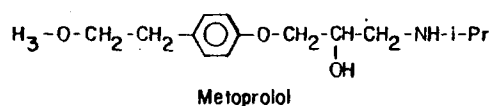
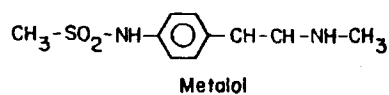
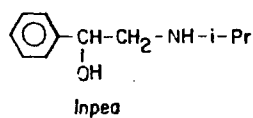
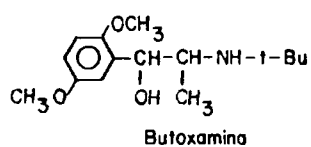
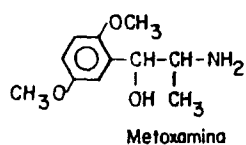
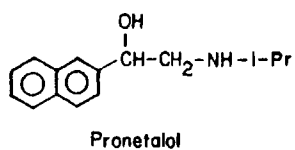
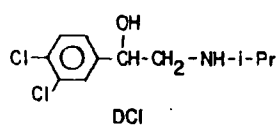
Un posterior aumento en la especificidad fué conseguido

por Howe y Shanks⁽¹⁴⁾ en 1966 mediante el aislamiento del isómero "levo" del Propranolol, que resultó ser dos veces más específico- que la mezcla racémica y cien veces más activo que el isómero - "dextro", siendo las propiedades depresoras de membrana, en ambos isómeros, virtualmente iguales^(15,16).

Una mejora también en lo que a especificidad se refiere, fué realizada mediante la minimización del efecto de depresión de membrana o actividad anestésica local. Se aplicó el hecho conocido de la reducción de la potencia anestésica local en amidas y ésteres a causa de la introducción de agrupaciones electrofílicas - en el anillo aromático⁽¹⁷⁾. Dicha sustitución se encuentra en alguno de los más modernos beta-bloqueantes, como por ejemplo en el Sotalol y Practolol.

El primer agente cardiosselectivo beta₁-bloqueante fué - el Practolol⁽¹⁸⁾. Con el desarrollo de la Isopropilmetoxamina y - después de la Butoxamina, fué encontrado un agente beta₂-bloqueante.

Alguno de los más significativos bloqueadores beta-adrenergicos (históricos, de uso clínico más frecuente y nuevas entidades con posible aplicación), vienen dados a continuación.



El Propranolol puede ser considerado como el prototipo de compuesto beta-bloqueante, porque ha sido el estudiado más intensamente y el Practolol como el más representativo de los bloqueantes cardiosselectivos. Han sido sintetizados y comprobados muchos antagonistas beta-adrenérgicos que difieren entre sí en potencia receptora, actividad agonista, acción estabilizante sobre la membrana y toxicidad, no siendo ideal, hasta el momento, ninguno de los disponibles y por tanto las investigaciones sobre nuevas drogas de esta clase continúan. Recientemente, en este sentido ha sido modificada la agrupación aromática manteniendo la cadena lateral clásica inalterada; como ejemplo podemos citar los derivados benzofuránicos^(19,20,21), derivados amídicos aromáticos -⁽²²⁾, derivados 1H-isoindólicos⁽²³⁾, piridazínicos^(24,25), etc.

En otros, ha sido la cadena lateral la que ha sufrido la modificación, como por ejemplo sucede en la sustitución del clorhidrato de amina secundaria por una sal de amonio cuaternario^(26,27), en derivados de tipo ester⁽²⁸⁾, en los beta bloqueantes "in depot" (de lenta liberación)⁽²⁹⁾, en derivados del ácido beta-amino-propiónico⁽³⁰⁾ y en derivados morfolínicos⁽³¹⁾.

II.2.- VIAS DE SINTESIS

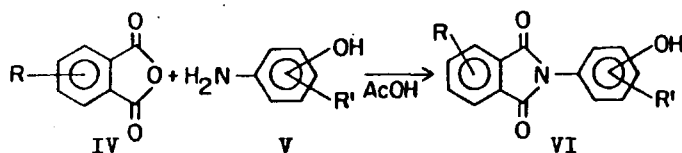
En la obtención de los clorhidratos de 2-[(2-hidroxi-3-(alquilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas (II), se han utilizado procedimientos de síntesis convencionales conocidos en Química Orgánica. Dichos métodos están indicados en el esquema 1 y han sido elegidos, en base, unas veces, a la consecución de un mejor rendimiento y otras, a una mayor sencillez experimental y disponibilidad de los reactivos.

El anhídrido ftálico y derivados, aminofenoles, anisidinas, tolualdehídos, alquilaminas, ácido o-toluico, 2-carboxibenzaldehído, ftalaldehído y epiclorhidrina, empleados en este trabajo, han sido conseguidos de fuentes comerciales.

II.2.1.- Síntesis de 1H-isoindol-1,3(2H)-dionas (VI).

De los procedimientos descritos en la bibliografía (32-42), ha sido elegido el correspondiente a la condensación de los apropiados anhídridos ftálicos (IV) y aminofenoles (V)⁽⁴³⁾ (Reacción 1) que tiene lugar con altos rendimientos.

Reacción 1



Se lleva a cabo mediante calefacción de los reactivos a reflujo en ácido acético glacial preferentemente, habiéndose también empleado etanol absoluto y tolueno como medios de reacción, pero con peores rendimientos que los alcanzados con el primero.

Esquema 1



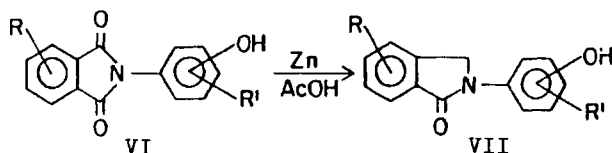
II.2.2.- Síntesis de 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas (VII).

Es la etapa que presenta una mayor dificultad de tipo experimental debido a los bajos rendimientos obtenidos en algunos casos y nulos en otros, resuelta merced a alguno de los distintos procedimientos de obtención conocidos y de los cuales los empleados en este trabajo han sido los siguientes:

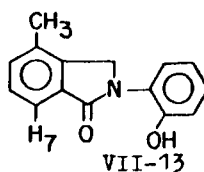
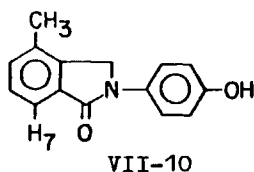
II.2.2.1.- Método A (Reacción 2).

Reducción de las correspondientes ftalimidas (VI) empleando Zinc en ácido acético glacial^(6,44,45).

Reacción 2

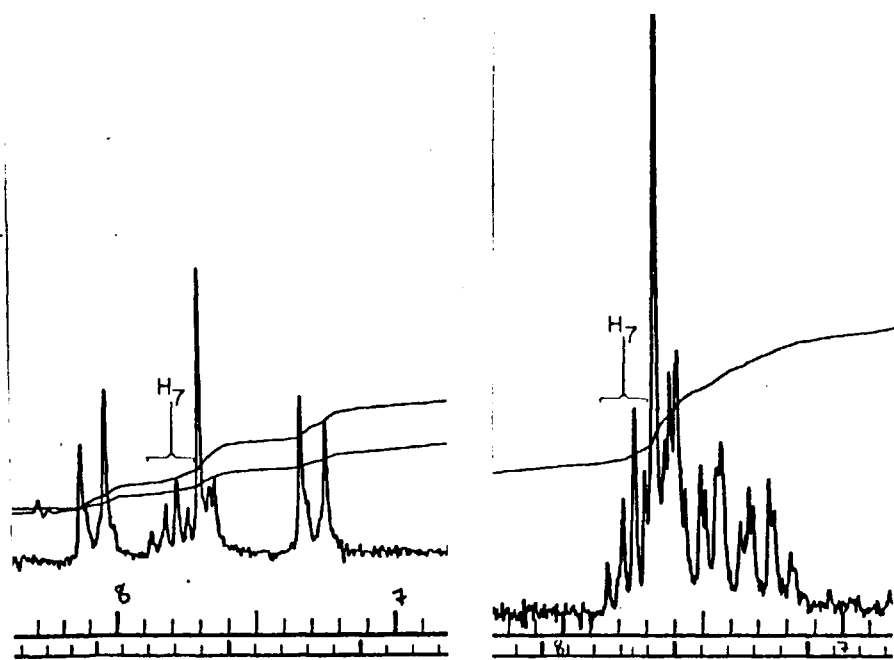


Cuando el anillo 1H-isoindólico tiene un grupo Metilo en la posición 4, la reducción conduce preferentemente al isómero que mantiene el Metilo en dicha posición. De esta forma se obtuvieron los compuestos VII-10 y VII-13, que fueron purificados mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice.



El análisis por R.M.N. de estas moléculas (Figs. 1 y 2) está de acuerdo con las estructuras propuestas. La presencia y multiplicidad del protón H_7 , situado en posición "beta" con respecto

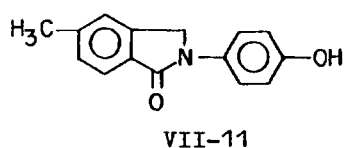
al grupo carbonílico de la mitad lactámica y que forma parte de - un sistema AXY aromático, confirma dichas estructuras. Este proton no existe en los correspondientes isómeros pues esa posición- estaría ocupada por el grupo Metilo.



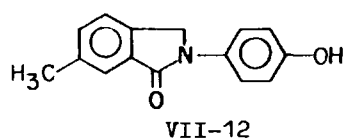
Figuras 1 y 2.- Región aromática de los espectros de R.M.N. de - los isómeros VII-10 (izquierda) y VII-13 (derecha). Los espectros han sido medidos a 100 MHz en DMSO- d_6 y utilizando TMS como referencia interna.

Este análisis quedó confirmado por vía química mediante la síntesis inequívoca de ambos compuestos a través del método B, indicado más adelante. Los productos así obtenidos coinciden en - puntos de fusión, Rf y espectros I.R. y de R.M.N.

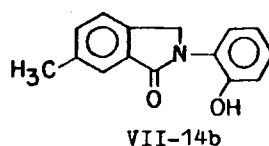
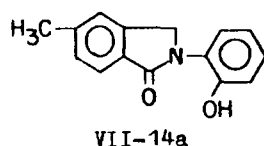
Cuando el anillo 1H-isoindólico tiene el grupo Metilo - en posición "5", también la reducción da lugar a uno de los dos - isómeros posibles preferentemente, el correspondiente a una es--- tructura que mantiene el Metilo en dicha posición (VII-11) y que- se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice.



Esta estructura se confirmó indirectamente mediante la- síntesis del otro isómero posible de la reducción de acuerdo con- el método "B" (VII-12) y que resultó ser diferente.



La estructura del compuesto VII-14, purificado también- mediante cromatografía en columna, ha quedado indeterminada. Nin- guno de los dos isómeros posibles resultantes de la reducción de- la correspondiente ftalimida, VII-14a y b, ha podido ser sinteti- zado mediante el procedimiento inequívoco "B".

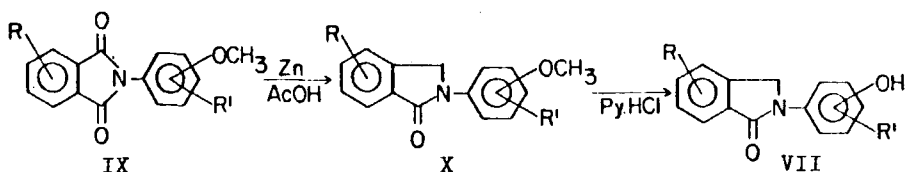


II.2.2.2.- Método A' (Reacción 3)

Es una variante del procedimiento anterior que consiste en la reducción, con Zinc en ácido acético glacial, del éter metílico correspondiente al derivado fenólico que se encuentra como - sustituyente en el átomo de Nitrógeno ftalimídico (IX).

El objeto de ello es aumentar la solubilidad del reactivo en el ácido acético glacial y favorecer por tanto la reacción de reducción, esto es, disminuir el tiempo de reacción y aumentar el rendimiento. Dicha reacción va seguida de otra de desmetilación llevada a cabo con muy buen rendimiento mediante tratamiento con clorhidrato de piridina.

Reacción 3



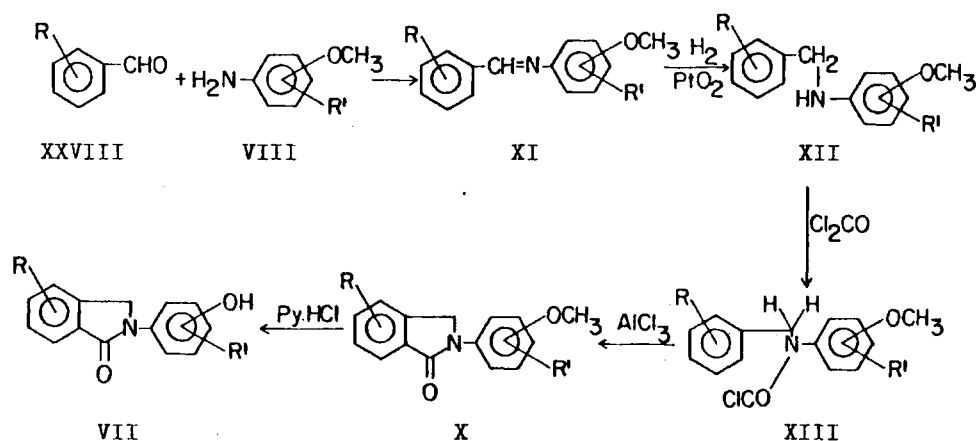
El rendimiento global obtenido fué ligeramente superior al conseguido mediante el método A, por lo que sólo se utilizó en una ocasión a causa del mayor número de pasos de reacción.

II.2.2.3.- Método B (Reacción 4)

Este procedimiento⁽⁶⁾ comprende la formación de una base de Schiff (XI) a partir de un derivado benzaldehídico y la anilidina apropiada (VIII), seguida de una hidrogenación catalítica (PtO_2). El amino derivado resultante (XII), se hace reaccionar con Fosgeno para dar lugar al clorocarbonilamino (XIII) que a su-

vez es ciclado a la ftalimidina (X) por reacción con AlCl_3 en benceno. El paso final para la obtención de la 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona del tipo VII, es el de desmetilación mediante tratamiento con clorhidrato de piridina.

Reacción 4



Este procedimiento, el más laborioso de todos, permitió la síntesis por vía inequívoca de diversos isómeros ftalimidínicos con sustituyentes metílicos en el anillo de benceno 1H-isoindólico así como la confirmación, directa o indirectamente, de algunas estructuras obtenidas por reducción directa de las ftalimidinas correspondientes.

Hay que destacar la aparición de un sistema "AB" (figuras 3 y 4) correspondiente a los protones metilénicos contiguos al átomo de nitrógeno, en el espectro de R.M.N. de los clorocarbonyl-derivados XIII-3 y XIII-4. Estas estructuras poseen el grupo-

metoxilo del anillo bencénico unido al mismo átomo de nitrógeno, - en posición "orto". Cuando dicho grupo se encuentra en posición - "para", como en los compuestos XIII-1 y XIII-2, aparece una señal única, a una frecuencia que se corresponde aproximadamente con el centro de cada cuadruplete "AB" del isómero de posición respectivo. J_{AB} es de 14 Hzs., encontrándose dentro del rango normal de - valores para una constante de acoplamiento geminal.

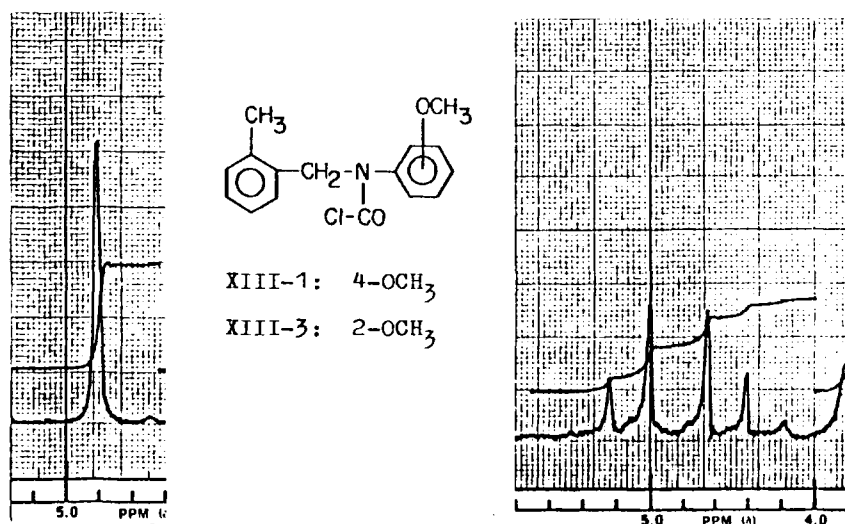


Figura 3.- Región del espectro de R.M.N. donde resuenan los protones metilénicos de los compuestos XIII-1 (izquierda) y XIII-3 (derecha).

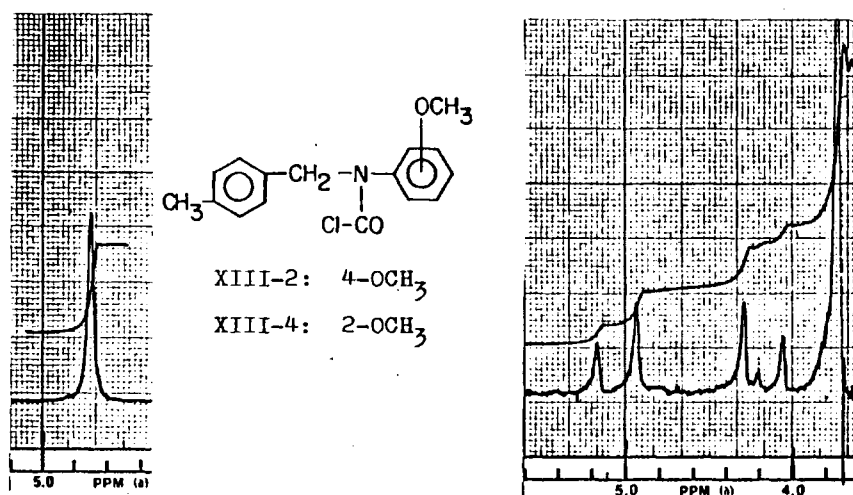
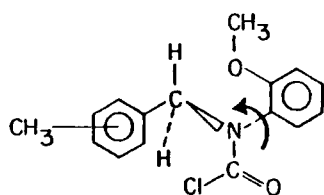


Figura 4.- Región del espectro de R.M.N. donde resuenan los protones metilénicos de los compuestos XIII-2 (izquierda) y XIII-4 (derecha).

Mediante el estudio de los modelos moleculares correspondientes a los clorocarbonil-derivados XIII-3 y XIII-4, se puede prever la existencia de una fuerte repulsión polar entre los átomos de oxígeno carbonílico o el de cloro, y el de oxígeno etéreo, que no tiene lugar en los isómeros de posición respectivos XIII-1 y XIII-2. Este efecto, puede condicionar el libre giro alrededor del enlace que une el átomo de nitrógeno con el anillo bencénico, lo que obligaría a la molécula a asumir una conformación lo suficientemente rígida como para que los dos protones metilénicos resuenen a campos distintos, al presentar una localización estérica diferente.

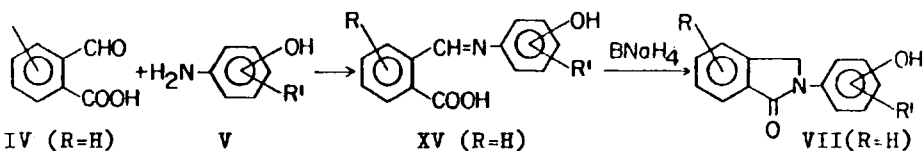
Esta disposición conformacional se puede representar de la forma:



II.2.2.4.- Método C⁽⁴⁶⁾ (Reacción 5).

En primer lugar, formación de la base de Schiff (XV) resultante de la condensación entre el 2-carboxibenzaldehído (XIV) y un derivado aminofenólico (V), que es ciclada, en una segunda etapa, mediante borohidruro sódico en etanol.

Reacción 5



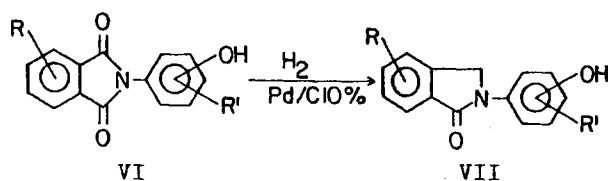
Los rendimientos obtenidos mediante este procedimiento fueron algo superiores a los conseguidos a través del método "A", sobretodo cuando R' = H.

II.2.2.5.- Método D⁽⁴⁷⁾ (Reacción 6).

Hidrogenación de la 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (VI) en -

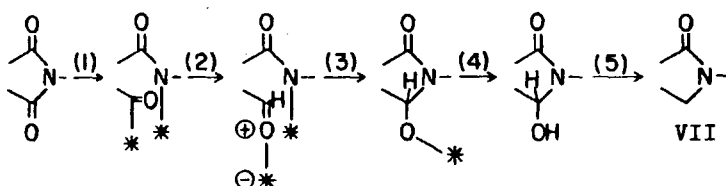
presencia de Paladio sobre carbón al 10% como catalizador, disuelta en acetato de etilo y ácido trifluoracético a 13 Kg/cm² de presión y 70°C de temperatura.

Reacción 6



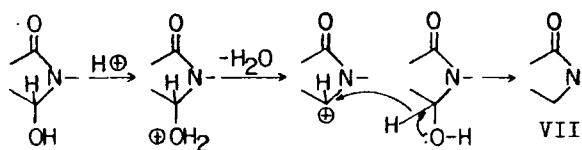
El mecanismo de reacción⁽⁴⁸⁾ viene indicado en el Esquema 2. La presencia del ácido trifluoracético promueve la reacción, que transcurre a través de un ataque nucleófilo del catalizador sobre uno de los átomos de carbono carbonílicos. La apertura del anillo en primer lugar (1), seguida de hidrogenólisis (2) del enlace Metal-C, da lugar a una función aldehídica, que por ciclación y rotación de 180° (3) conduce a una especie adsorbida al catalizador a través del átomo de oxígeno. Esta a su vez sufre una nueva hidrogenólisis y desadsorción (4) para dar una hidroxilactama, aislada a veces, cuya hidrogenólisis final (5) conduce a las correspondientes 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas (VII).

Esquema 2



(*) Indica una adsorción situada en la superficie del catalizador

El último paso de reacción (5), transcurre probablemente a través de un ataque nucleófilo de un ión hidruro a la especie protonada, de acuerdo con el mecanismo propuesto por Dar'eva y Miklukhin⁽⁴⁹⁾:

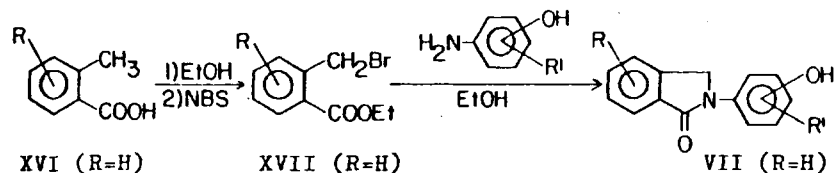


Los rendimientos obtenidos fueron bajos, a pesar de las enérgicas condiciones de reacción.

II.2.2.6.- Método E^(50,51) (Reacción 7)

Tratamiento del o-bromometilbenzoato de etilo (XVII), - obtenido a su vez previamente a partir del ácido o-toluico (XVI), - con el amino-derivado fenólico correspondiente (V).

Reacción 7



Presenta el inconveniente del manejo del o-bromometilbenzoato de etilo, producto muy lacrimógeno. Los rendimientos obtenidos fueron intermedios, siendo el único de los procedimientos con el que se logró la síntesis del compuesto VII-3.

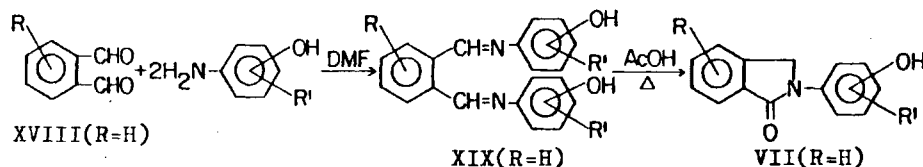
Existen en la bibliografía variaciones sobre este método.

que consisten en la sustitución de la función ester por el cloruro de ácido⁽⁵²⁾ y por el grupo ciano⁽⁶⁾.

II.2.2.7.- Método F⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ (Reacción 8).

Condensación entre el o-ftalaldehído (XVIII) y el derivado aminofenólico (V) en DMF para dar lugar al correspondiente - (o-fenilenbismetilenimino)difenol (XIX), que por calefacción en ácido acético conduce a la 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (VII).

Reacción 8



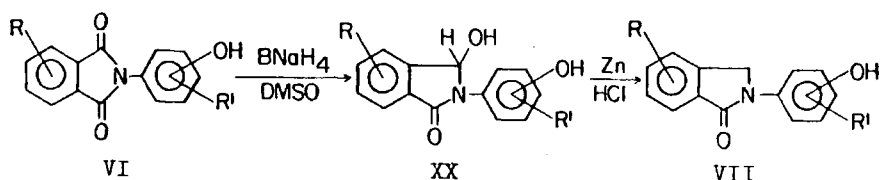
Fué el procedimiento que tuvo lugar con peores rendimientos.

Existen en la bibliografía otras dos variaciones de este método no ensayadas, que consisten en la reacción de ftalaldehído, en un caso, con un nitrocompuesto en presencia de CO y con $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ como catalizador⁽⁵⁶⁾, y en otro con isocianatos⁽³⁵⁾.

II.2.2.8.- Método G⁽⁵⁷⁾ (Reacción 9)

Reducción parcial previa de los derivados ftalimídicos- (VI) mediante borohidruro sódico en DMSO para dar la correspondiente 3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (XX) que a su vez se reduce en una segunda etapa a la ftalimidina (VII) con Zinc en medio ácido.

Reacción 9



Todos los procedimientos indicados, pueden ser ordenados en base, ya sea a un mejor rendimiento de reacción, a una mayor simplicidad de tipo experimental y asequibilidad de los reactivos, de la siguiente forma:

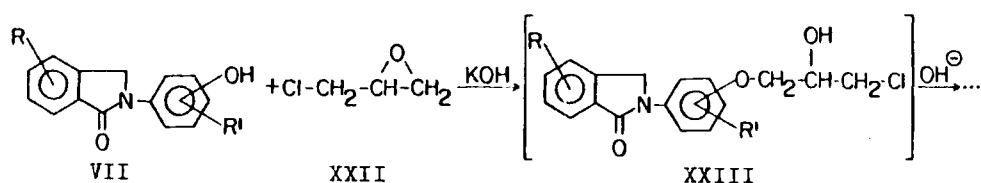
Método C > Método A > Método A' > Método E

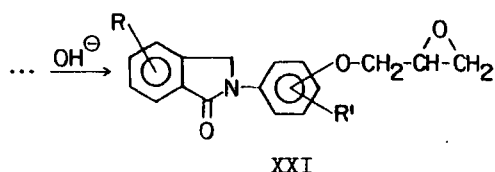
Método B > Método G > Método D > Método F.

II.2.3.- Síntesis de 2-[(2,3-epoxipropoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-onas sustituidas (XXI) (Reacción 10).

El procedimiento clásico descrito consiste en la reacción entre la Epiclorhidrina (XXII) y el fenolato de la ftalimidi na correspondiente (VII) para dar lugar a una clorhidrina intermedia (XXIII) que no se aísla, pues en el medio básico de reacción pierde una molécula de ácido clorhídrico para ciclarse al epóxido (XXI)⁽⁵⁾.

Reacción 10





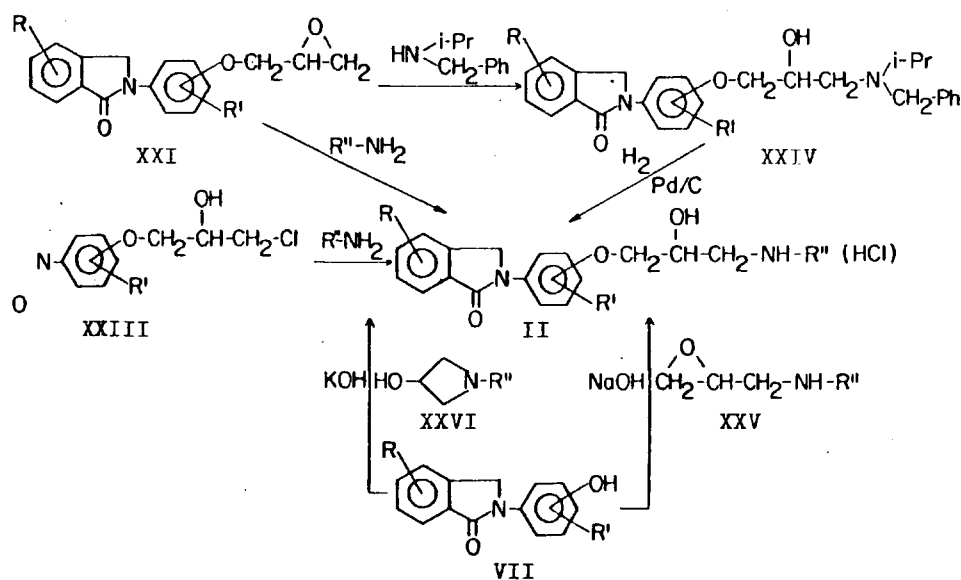
Las condiciones de reacción empleadas han sido las indicadas por Manasek, Z. y Luston, J.⁽⁵⁸⁾ que realizaron un estudio cinético acerca del efecto de las condiciones de reacción sobre la síntesis de la 2-hidroxi-4-(2,3-epoxipropoxi)benzofenona en un sistema heterogéneo. Encontraron que el aumento de la razón molar epiclorhidrina/fenol de 1:1 a 10:1, aumenta el rendimiento del 10 al 90%; el incremento de la concentración de KOH de 0,5 a 2,0 moles/l aumenta el rendimiento del 50 al 70%; el tiempo óptimo de reacción es aproximadamente de 65 minutos y la temperatura entre 60 y 80°C. Fué utilizado KI como catalizador.

Esta etapa de la síntesis global presenta la dificultad de cristalización y purificación de los productos de reacción, generalmente aceites en principio, lo que hace que la mayor parte de este tipo de compuestos descritos en la bibliografía, sean usados sin purificación en el siguiente paso de reacción.

II.2.4.- Síntesis de 2-[(2-hidroxi-3-(alquilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas sustituidas (clorhidra--tos) (II).

Existen diversos procedimientos para la obtención de dichos compuestos, los más importantes de los cuales vienen dados en el esquema 3.

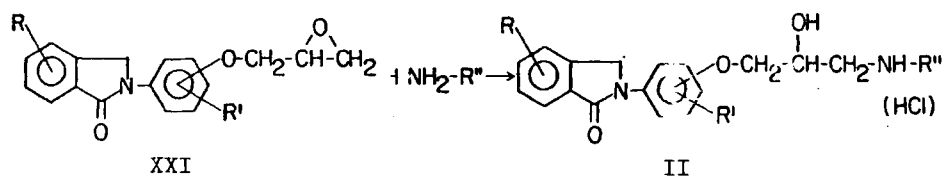
Esquema 3



II.2.4.1.- Método H^(4,5,59) (Reacción 11)

Es el preferido generalmente en la bibliografía y el empleado en este trabajo. La reacción consiste en un ataque nucleófilo de la amina deseada al ciclo epoxídico (XXI) para dar lugar al correspondiente 1-Ariloxi-sustituido-3-Alquilamino-2-propanol (II) que posteriormente es transformado en su clorhidrato.

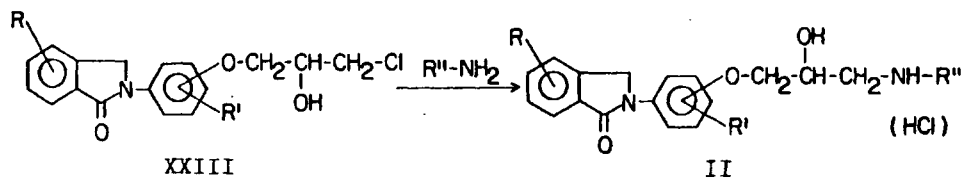
Reacción 11



II.2.4.2.- Método I^(4,5,59) (Reacción 12)

Procedimiento análogo al anterior, pero haciendo reaccionar con la función amínica, la clorhidrina en lugar del epóxido (XXI).

Reacción 12

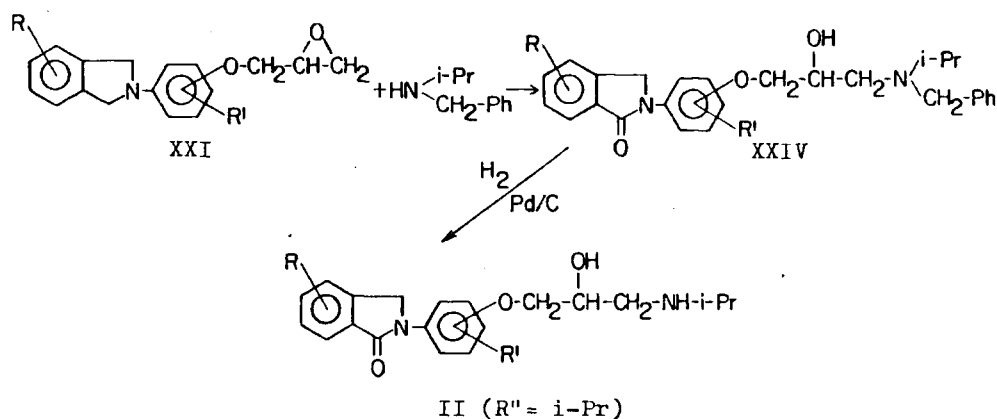


II.2.4.3.- Método J⁽⁶⁰⁾ (Reacción 13)

Constituye una variante del procedimiento "H" y consiste en la reacción previa entre el 1,2-epoxi-3-ariloxipropano derivado (XXI) y la bencilisopropilamina, seguida de otra reacción de hidrogenólisis del intermedio (XXIV) resultante, para dar lugar -

finalmente el 3-amino-2-propanol de tipo II deseado.

Reacción 13



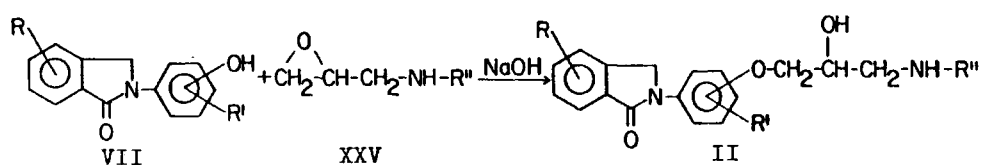
Otros grupos también empleados⁽⁶¹⁾ en lugar de bencil - son: acetil, cloroacetil, trifluoracetil, acetoacetil, benciloxi-carbonil, tiobenzoil, tritil, trimetilsilil, etc.

Este procedimiento no fué utilizado pues supone aumen--tar en uno el número de pasos de reacción.

II.2.4.4.- Método K⁽⁶²⁾ (Reacción 14)

Consiste en la reacción entre el derivado fenólico-fta-limidínico (VII) deseado y el 3-alquilamino-1,2-epoxipropano (XXV) en presencia de NaOH.

Reacción 14

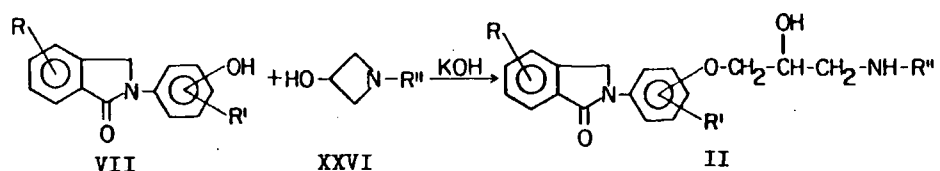


El inconveniente de esta reacción estriba en la inestabilidad de los reactivos. El correspondiente a $R'' = i\text{-Pr}$ no existe y a $R'' = t\text{-Bu}$ es algo inestable⁽⁶³⁾ a temperatura ambiente, dando reacciones de ciclodimerización y polimerización, por lo que es difícil de manejar y no se utilizó en este trabajo.

II.2.4.5.- Método L⁽⁶⁴⁾ (Reacción 15).

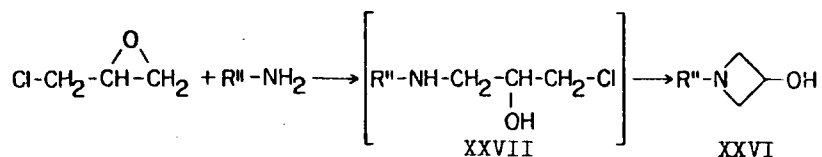
Es un procedimiento que se puede considerar como una variante del Método K, siendo ahora el reactivo el correspondiente-azetidínol (XXVI).

Reacción 15



La obtención de alquilazetidínoles⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ (Reacción 16) se realiza a partir de Epiclorhidrina y la amina adecuada para dar lugar a un 1-alquilamino-3-cloro-2-propanol, intermedio inestable (XXVII), que por calefacción conduce finalmente al azetidínol correspondiente XXVI.

Reacción 16



Lo laborioso de la parte experimental de esta reacción- (calefacción a 20-25°C durante 3 días cuando R''= t-Bu y a 40°C du- rante 4 días cuando R''= i-Pr), junto con los bajos rendimientos - que se alcanzan (del orden del 20% cuando R''= t-Bu y del 3% para- R''= i-Pr) fueron las causas de su no utilización a pesar de que - las reacciones entre azetidinoles y derivados fenólicos transcu- rren generalmente con altos rendimientos.

En lo que a la parte de síntesis se refiere, se puede - concluir en que el camino preferido es el que corresponde a la su- cesiva obtención de ftalimidias, ftalimidinas (Métodos A y C), 1,2-epoxi-3-ariloxipropanos y 1-ariloxi-3-alquilamino-2-propanoles.

II.3.- ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD BIOLOGICA.

II.3.1.- Medición de la Actividad Biológica.

La valoración biológica se puede llevar a cabo mediante procedimientos farmacológicos estandar diversos, tanto "in vivo", como "in vitro", utilizando agentes adrenérgicos estimulantes.

En el presente trabajo, la potencia bloqueante beta-adrenérgica "in vitro" fué estimada en aurícula izquierda de caba-
ya de acuerdo con el procedimiento descrito por Kunos y Nickerson (68) y por Levy y Richards (69). El objeto de este método es el estudio de la potencia de una droga beta-bloqueante con respecto a otra estandar, el Propranolol. Dicho estudio se lleva a cabo observando la acción de antagonismo competitivo de las drogas beta-bloqueantes con las beta-adrenérgicas, la Isoprenalina, que actúa selectivamente sobre los receptores beta y que posee una acción inotrópica positiva (aumento de la fuerza contráctil de la fibra miocárdica). Como los bloqueadores beta-adrenérgicos tienen un mecanismo de acción de antagonismo competitivo, al trazar una curva dosis-respuesta de Isoprenalina, ésta se verá desplazada hacia la derecha cuando se añada un beta-bloqueante.

En definitiva, lo que se mide es la disminución de la contracción provocada por la Isoprenalina al administrar el posible beta-bloqueante para compararla con la producida al administrar la droga de referencia: el Propranolol.

Un experimento preliminar es realizado con objeto de conocer el rango de concentraciones en el que la Isoprenalina produce el máximo efecto de contracción del órgano.

Una experiencia "in vivo" fué realizada con el compuesto II-1, estudiándose el efecto inhibidor producido sobre la taquicardia isoprenalínica en el cobaya anestesiado. El producto beta-bloqueante estandar tomado de referencia fué el Metoprolol, - siendo los resultados concordantes con los obtenidos "in vitro" - para dicho compuesto.

II.3.2.- Expresión de la actividad biológica relativa.

El parámetro farmacológico elegido como medida de la respuesta en los experimentos "in vitro" es el PA_2 .

La comparación de la potencia beta-bloqueante se obtiene mediante una medida cuantitativa del desplazamiento paralelo a la derecha de la curva dosis-respuesta del antagonista frente a la del agonista. El grado de antagonismo competitivo entre los beta-bloqueantes y la Isoprenalina, se puede expresar mediante el PA_2 de acuerdo con Schild⁽⁷⁰⁾, que lo define como el logaritmo negativo de la concentración molar del antagonista que provoca un descenso de un factor 2. Si una determinada dosis de antagonista causa una disminución de contracción x , y su logaritmo negativo es PA_x , la relación entre PA_2 y PA_x es:

$$PA_2 = PA_x + \log(x-1)$$

Siendo:

$$x = \frac{A_B}{A_0} \quad (\text{Figura 6})$$

A_B = Dosis que provoca $E_{m\acute{a}x.}/2$ en presencia del antagonista.

A_0 = Dosis que provoca $E_{m\acute{a}x.}/2$ sin la presencia del antagonista.

$E_{m\acute{a}x.}$ = Contracción máxima provocada por el agonista.

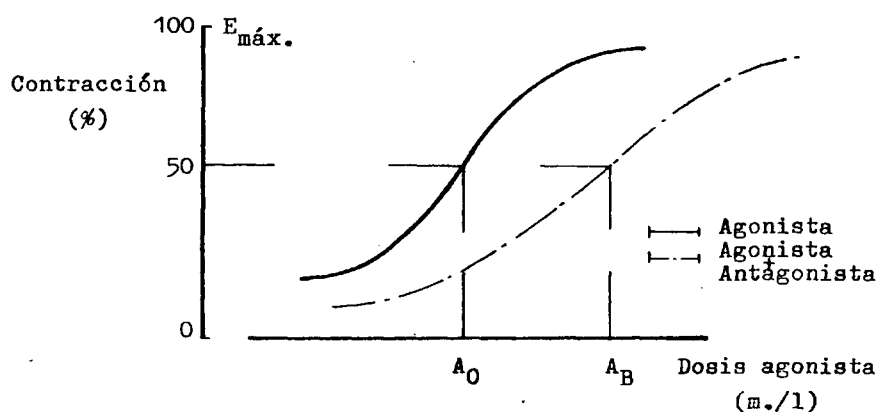


Figura 6.- Curvas dosis-respuesta de antagonismo competitivo.

De acuerdo con el procedimiento de Van Rossum⁽⁹²⁾, las medidas de contracción de aurícula obtenidas directamente, (cuatro experiencias por producto), son tratadas mediante procedimientos estadísticos para deducir la curva correspondiente a la zona más vertical de cada pareja de curvas y que es donde se mide realmente el grado de antagonismo.

En los experimentos "in vivo", el parámetro elegido como expresión de la respuesta ha sido la DE_{50} , (dosis efectiva media), que se define, en este caso como la concentración de fármaco que se requiere para provocar la misma respuesta biológica que 0,3 mg/Kg de Metoprolol, cantidad que a su vez produce el 50% de la inhibición de la concentración máxima inducida por la inyección de 0,1 mg/Kg de Isoprenalina.

II.3.3.- Resultados de la actividad biológica.

Los resultados de las mediciones "in vitro" están agrupados en la Tabla 1 y visualizados en las figuras 5-10.

Tabla 1

Medida del antagonismo competitivo en aurícula aislada de cobaya

Antagonista	pA ₂
II-1	5,55 ± 0,55
II-2	6,10 ± 0,86
II-9	5,76 ± 0,27
II-17	5,82 ± 0,48
II-19A	-
Propranolol	7,40 ± 0,73

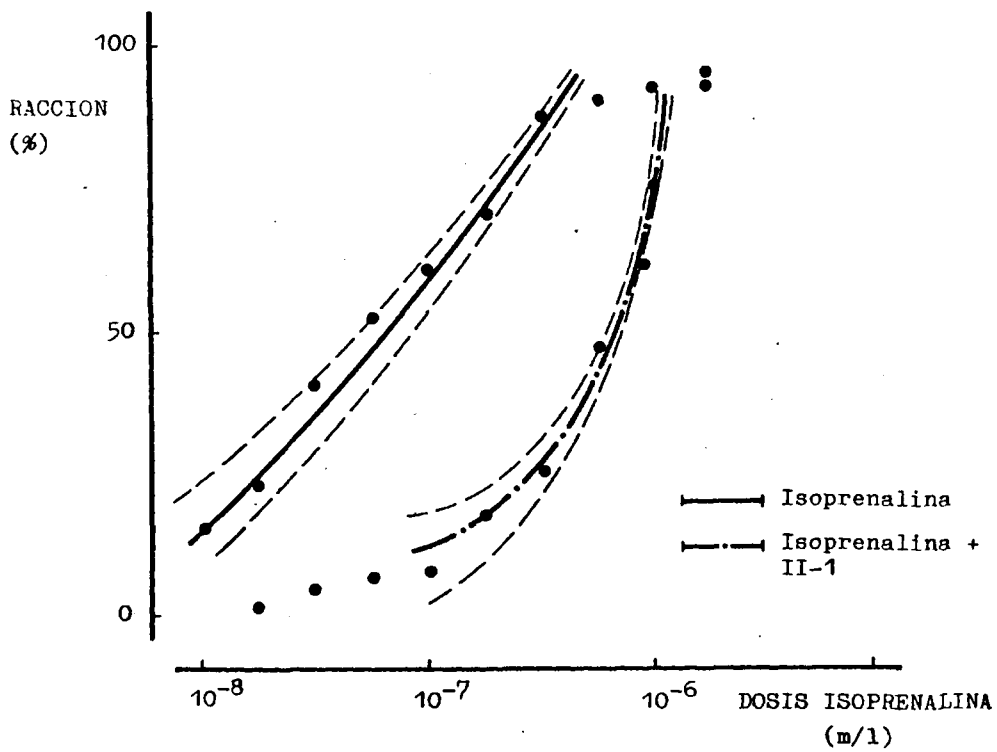


Figura 5.- Curvas dosis-respuesta utilizando el compuesto II-1 (10^{-5} M) como antagonista.

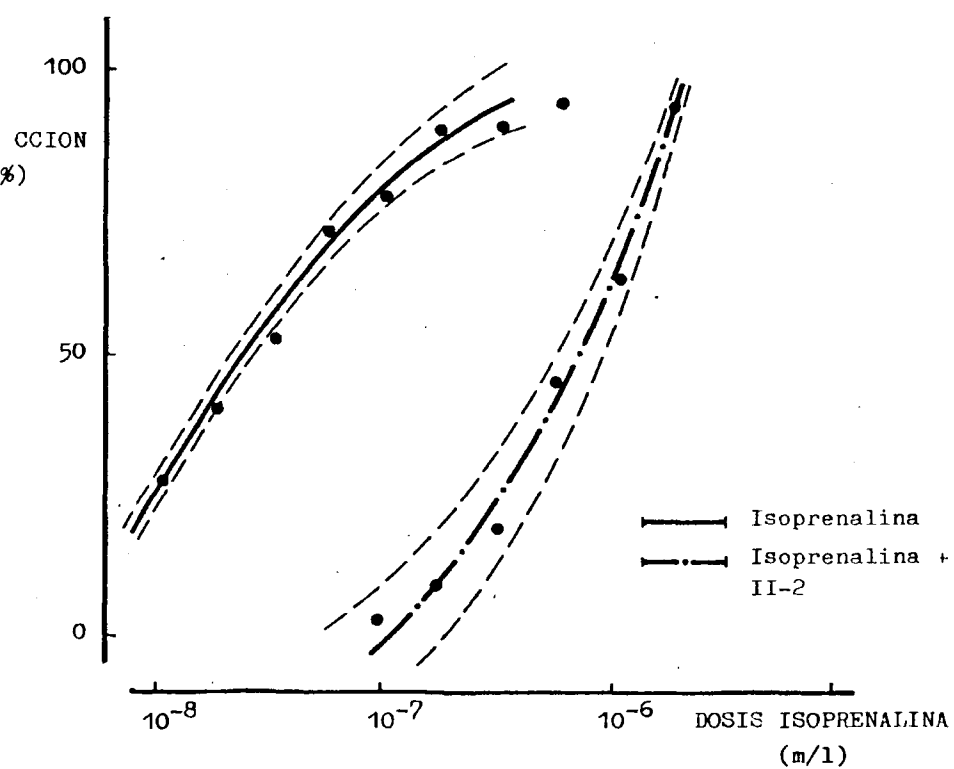


Figura 6.- Curvas dosis-respuesta utilizando el compues_ to II-2 (10^{-5} M) como antagonista.

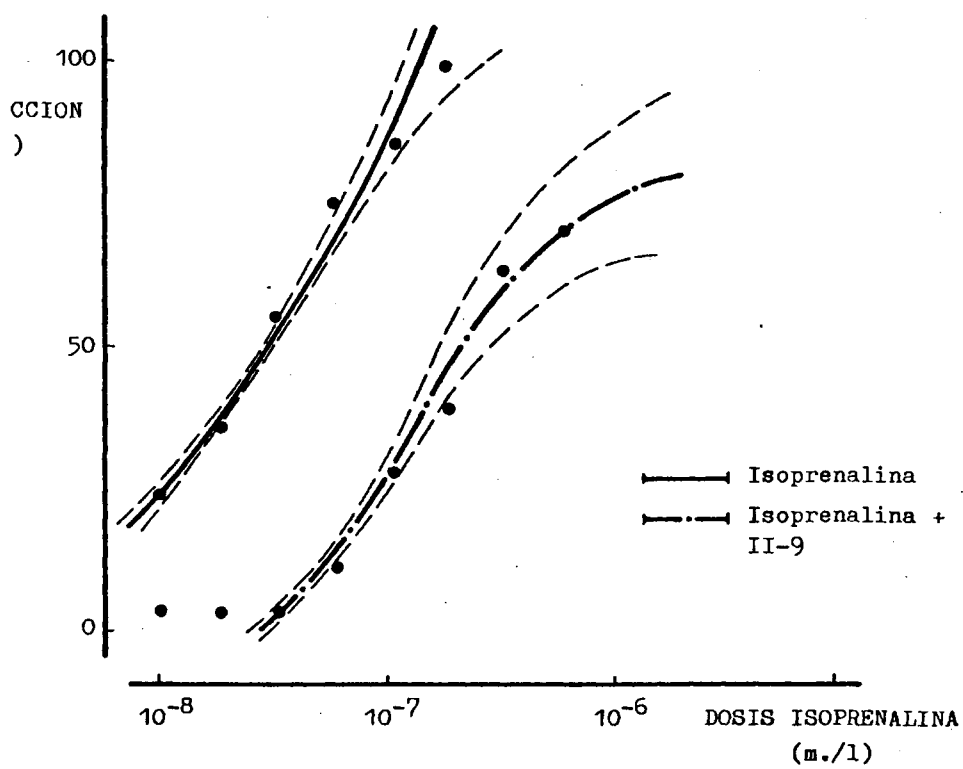


Figura 2.- Curvas dosis-respuesta utilizando el compuesto II-9 (10^{-5} M) como antagonista.

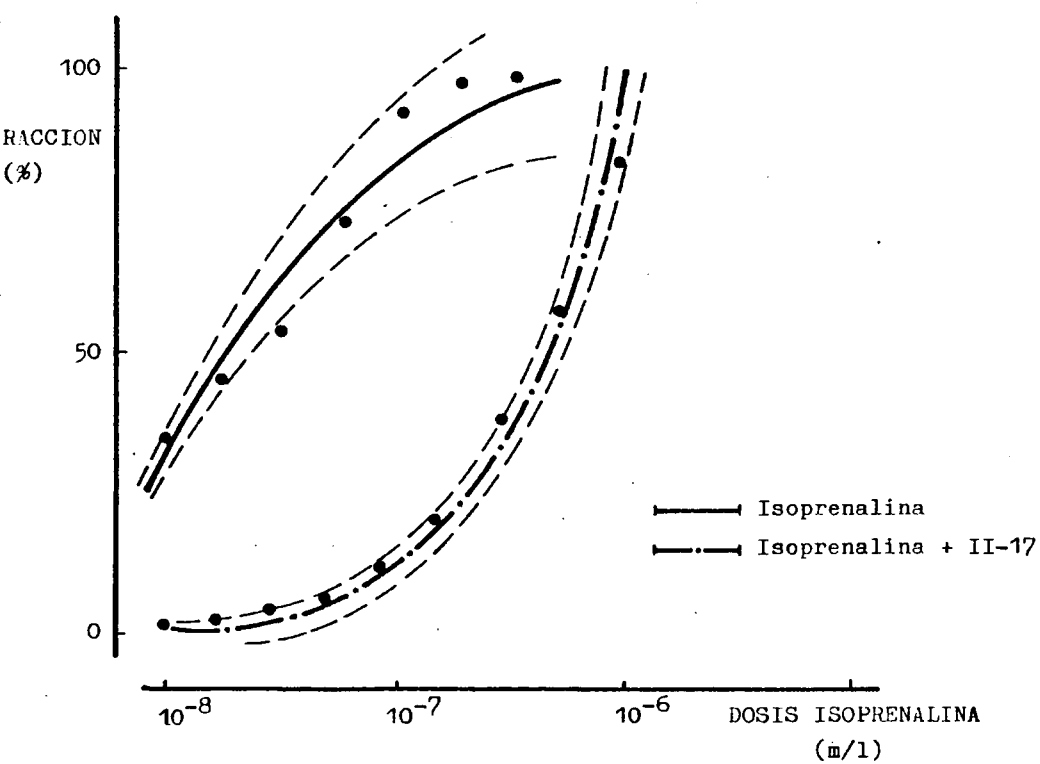


Figura 8.- Curvas dosis-respuesta utilizando el compues_ to II-17 (10^{-5} M) como antagonista.

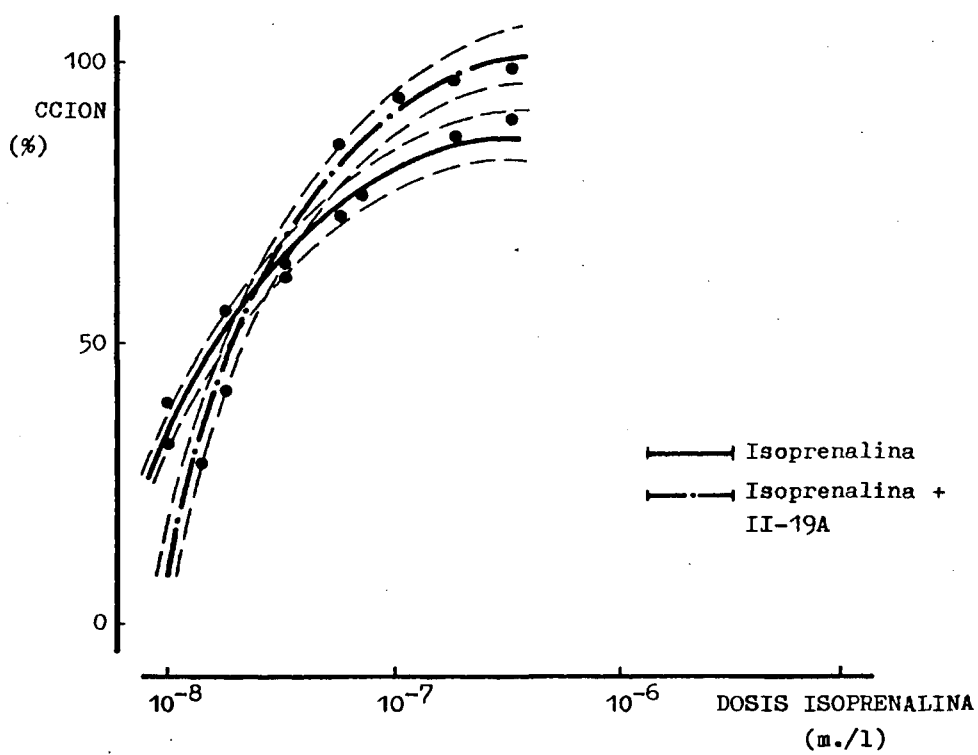


Figura 9.- Curvas dosis-respuesta utilizando el compuesto II-19A (10^{-5} M) como antagonista.

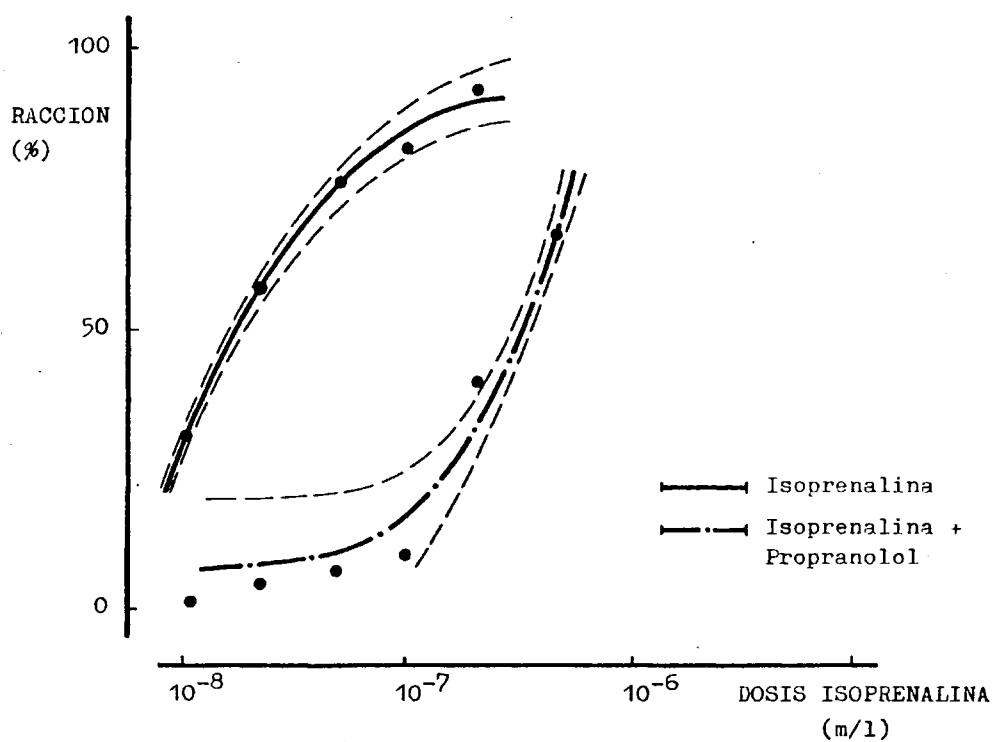


Figura 10.- Curvas dosis-respuesta utilizando Propranolol (10^{-5} M) como antagonista.

A la vista de estos resultados, podemos deducir que los compuestos II-1, II-2, II-9 y II-17 presentan una marcada actividad antagonista beta-adrenérgica parecida en todos ellos, aunque del orden de diez veces inferior a la del Propranolol. El compuesto II-19A, que corresponde a una estructura de amina terciaria, es totalmente inactivo.

Los resultados de los experimentos "in vivo" realizados con el II-1 como antagonista, vienen dados en la Tabla 2 y están visualizados en la Figura 11.

Tabla 2

Porcentaje de inhibición de la taquicardia isoprenalínica producido por el compuesto II-1, introducido por vía intravenosa en el cobaya anestesiado.

nº COBAYAS	DOSIS (mg/Kg)				
	0,3	1	3	5	10
	Porcentaje de inhibición				
1	0,00	27,57	50,89	71,44	78,70
2	10,89	12,51	46,06	70,66	78,48
3	1,51	28,22	59,33	69,07	78,40
4	0,00	28,32	56,71	74,73	83,17
5	0,00	5,07	36,83	60,51	79,67
6	0,00	0,00	20,66	40,78	62,26
7	0,00	36,16	55,01	65,63	72,60
8	7,15	43,53	58,49	77,70	83,41
9	0,00	14,93	58,34	69,22	78,09
10	0,00	19,42	55,11	62,40	83,10
Media	1,96	21,57	49,74	66,21	77,79
Desv. Estand.	±3,86	±13,70	±12,36	±10,34	±6,34
Error Estand.	±1,22	±4,33	±3,91	±3,27	±2,01

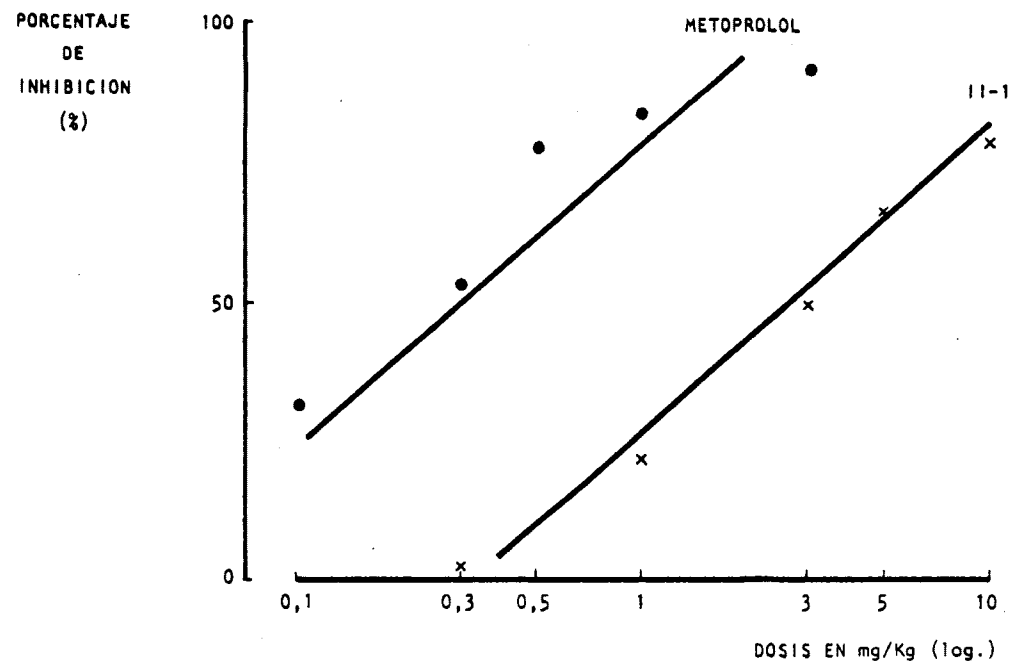


Figura 11.- Comparación del efecto inhibidor del 11-1 y Metoprolol sobre la taquicardia isoprenalínica del cobaya anestesiado.

A la vista de estos resultados, se puede llegar a las -
siguientes conclusiones acerca de la actividad beta-bloqueante -
del compuesto II-1:

- 1.- Dicho producto inhibe "in vivo" la taquicardia isoprenalínica del cobaya anestesiado.
- 2.- Esta actividad beta-bloqueante depende de la dosis utilizada, estando en razón directa de la misma.
- 3.- La DE_{50} se sitúa alrededor de 2,7 mg/Kg, mientras que la del-Metoprolol es aproximadamente 0,3 mg/Kg. (1 mg de II-1 es el-equivalente molecular de 0,78 g de Metoprolol).

II.4.- ESTUDIO DE LA INTERACCION FARMACO-RECEPTOR ADRENERGICO.

II.4.1.- Antecedentes bibliográficos.

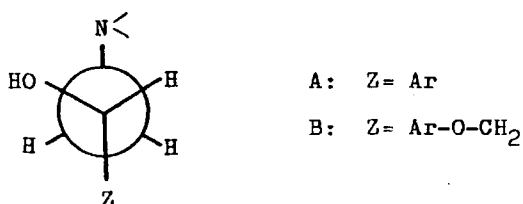
Una de las áreas de trabajo en la que existe una considerable especulación en la actualidad, es la que se refiere a la naturaleza química real de los receptores adrenérgicos. En este sentido, se han realizado intentos de aislamiento⁽⁷¹⁾, así como varios trabajos dirigidos hacia la construcción de los modelos teóricos⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

La determinación de la conformación preferida de los agentes adrenérgicos puede ser muy valiosa para descifrar la topografía de los receptores macromoleculares^(75,76), y ha sido sometida a una extensa investigación.

Las grandes diferencias entre las actividades de los isómeros "levo" y "dextro" de los antagonistas beta-adrenérgicos, fueron explicadas por Vaughan y Papp⁽⁷⁷⁾ postulando tres lugares de unión al receptor que son, el anillo aromático, el grupo hidroxilo y la agrupación alquilamínica terminal. En el Practolol, Sotalol e Inpea, se comprobó que la sustitución en el anillo no sólo reducía la actividad anestésica, sino que también se debilitaba la efectividad del bloqueo beta por restricción del acceso del anillo al receptor. Esto confirmó al anillo como un lugar importante de unión al beta-receptor.

Ammon y cols.⁽³⁾, mediante cristalografía de rayos X de dichos compuestos en estado sólido, Ison y cols.⁽⁷⁸⁾ por espectroscopía de R.M.N. en solución, y Petrongolo y cols.⁽⁷⁹⁾ mediante cálculos de O.M. en fase gas, encontraron para los dos grandes

grupos de beta-bloqueantes, A y B, una estructura que corresponde a una conformación, en la cual el átomo de Nitrógeno se encuentra aproximadamente en posición antiperiplana con respecto al resto Z de la molécula.

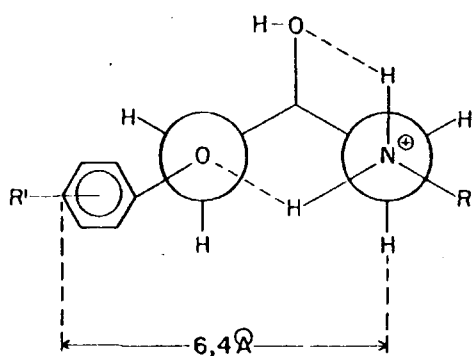


Por otra parte, se acepta el que las ariletanolaminas (A) y las ariloxipropanolaminas (B) actúan en los mismos receptores.

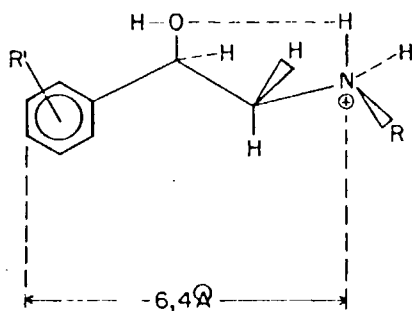
La naturaleza reversible y competitiva de la inhibición (80), junto con la estricta estereoselectividad de acción (81) en ambos tipos de compuestos, indican que interaccionan con receptores similares. Aunque la relación estructura-actividad para ambas clases de agentes adrenérgicos ha sido extensamente estudiada, no hay una explicación completamente satisfactoria para la forma en que la mitad ariloximetilénica de los segundos, puede reemplazar al núcleo aromático simple de las ariletanolaminas en la interacción droga-receptor. Existen diversas proposiciones (3,82,83) para justificar este hecho comprobado que, no obstante, no explican todos los aspectos implícitos en el tema.

Es concebible, que ambas clases químicas distintas, puedan alcanzar un cierto "estado fundamental" común que satisfaga los requerimientos estéricos específicos para la activación del -

receptor. De acuerdo con esto, Jen y Kaiser⁽⁸⁾ han propuesto recientemente como alternativa, una nueva conformación bicíclica rígida (XXVIII), que incluye dos puentes de hidrógeno intramoleculares en la especie protonada. De esta forma, si se la compara con la del rotámero "trans" preferido^(78,84,85) de las ariletanolaminas (XXIX), se observa que los anillos aromáticos, los enlaces -Ph-O y Ph-C, y los grupos amonio se pueden superponer casi exactamente. Por ejemplo, la distancia entre el ión amonio y todas las posiciones del anillo bencénico es la misma para las dos clases - (6,4 Å entre el átomo de nitrógeno y la posición "para" fenólica).



XXVIII



XXIX

II.4.2.- Análisis conformacional de los derivados de la 2-[(2-hidroxi-3-(alquilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoin-
dol-1-ona.

Se ha llevado a cabo un estudio conformacional de alguna de las 2-[(2-hidroxi-3-(alquilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoin-
dol-1-onas, mediante técnicas espectroscópicas de R.M.N., con objeto de analizar la posibilidad de si dichos compuestos poseen o no una conformación común a la de las ariloxi-propanolaminas propuesta por Jen y Kaiser.

El Propranolol (XXX), ha sido seleccionado como el representante de los 1-ariloxipropanoles, siendo el principal patrón de comparación de los resultados obtenidos. Con objeto de comprobar si el procedimiento de medida de desplazamientos químicos proporcionaba datos fiables, se realizó una experiencia previa con este compuesto, obteniéndose resultados análogos a los descritos en la bibliografía.

Los espectros fueron registrados mediante un espectrómetro "Varian T-60A" de 60 MHz. En la mayor parte de los casos, fué necesario añadir DMSO-d₆ a las soluciones clorofórmicas de los clorhidratos para conseguir su completa disolución y, al mismo tiempo, la concentración mínima necesaria, fijada por la sensibilidad del aparato. Esto ha limitado, en algunos casos, la consecución de resultados cuantitativos exactos. Los desplazamientos químicos de algunos protones de las bases libres y clorhidratos de los compuestos sometidos a estudio y comparación, vienen dados en la Tabla 3.


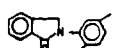


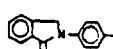
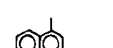
T. A B L A 3

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE PROTONES EN LAS BASES LIBRES Y CLORHIDRATOS DE
 1-ariloxi-3-amino-2-propanoles ($\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2^{\text{Y}}-\text{CH}^{\text{B}}(\text{OH})-\text{CH}_2^{\text{A}}-\text{N}^{\text{R}}-\text{R}'$) Y OTROS propil- y etilamino-derivados^a

Comp.	Estructura	Disolvente	H^{B}			E_{A}	E'_{A}	H^{Y}			OH y/o NH	
			Base	Sal	Δ^{g}			Base	Sal	Δ^{g}	Base	Sal
11-1		CDCl_3	4,00	4,50 ^c	0,50	0,25	-0,10	4,00	4,10 ^c	0,10	2,23 (NH y OH)	
		$\text{DMSO}-d_6$	3,95	4,20	0,25			3,92	4,07	0,15	5,90 (OH)	
11-4		CDCl_3	4,03	4,30 ^b	0,27	0,19	-0,27	4,03	4,13 ^b	0,10	2,60 (NH y OH)	
		$\text{DMSO}-d_6$	3,97	4,05	0,08			3,90	4,05	0,15	5,60(OH) y 8,60(NH ₂) ⁺ ^b	
11-5		CDCl_3	4,00	4,42 ^b	0,42	0,16	-0,09	4,00	4,13 ^b	0,13	2,37 (NH y OH)	
		$\text{DMSO}-d_6$	3,97	4,23	0,26			3,97	4,12	0,15	5,95 (OH) ^b	
11-6		CDCl_3	4,00	4,40 ^d	0,40	0,16	-0,11	4,02	4,07 ^d	0,05	2,33 (NH y OH)	
		$\text{DMSO}-d_6$	3,95	4,19	0,24			3,90	4,07	0,17	5,87 (OH)	
11-7		CDCl_3	4,02	4,33 ^b	0,31	0,18	-0,22	3,97	4,10 ^b	0,13	2,50 (NH y OH)	
		$\text{DMSO}-d_6$	3,97	4,10	0,13			3,92	4,03	0,11		
11-8		CDCl_3	4,03	4,42	0,39	0,23	-0,19	4,03	4,08	0,05	2,67 (NH y OH)	
		$\text{DMSO}-d_6$	3,97	4,13	0,16			3,90	4,05	0,15	8,33 y 9,17 (NH ₂) ⁺	

sigue ...

...

11-9	 R = t-Bu ; R' = H	CDCl ₃	3,93	4,40 ^b	0,47	0,29	-0,17	3,93	4,10 ^b	0,17	2,35 (NH y OH)	5,80 (OH) ^b
		DMSO-d ₆	3,95	4,13	0,18			4,00	4,10	0,10		5,93 (OH)
11-11	 R = t-Bu ; R' = H	CDCl ₃	3,98	4,40	0,42	0,26	-0,19	3,98	4,07	0,09	2,60 (NH y OH)	4,50 (OH) 9,25 y 7,90 (NH ₂) ⁺
		CDCl ₃	3,95	4,33 ^b	0,38			4,00	4,10 ^b	0,10		
		DMSO-d ₆	3,97	4,13	0,16			3,93	4,07	0,14		5,80 (OH) y 8,70 (NH ₂) ⁺
11-12	 R = t-Bu ; R' = H	CDCl ₃	4,07	4,38 ^a	0,31	0,21	-0,25	4,00	4,13 ^a	0,13	2,50 (NH y OH)	5,60 (OH) ^a
		DMSO-d ₆	4,03	4,13	0,10			3,97	4,10	0,13		5,80 (OH)
11-16	 R = t-Bu ; R' = H	CDCl ₃	3,93	4,40	0,47	0,20	-0,08	3,93	4,08	0,15	2,34 (NH y OH)	5,80 (OH)
		DMSO-d ₆	3,90	4,17	0,27			3,90	4,07	0,17		5,90 (OH)
11-19A	 R = t-Bu ; R' = Me	CDCl ₃	4,00	4,28 ^b	0,28	0,01	-0,08	4,00	4,13 ^b	0,13	3,0 (OH)	
		DMSO-d ₆	3,93	4,20	0,27			3,90	4,03	0,13		5,80 (OH)
XXX	 R = i-Pr ; R' = H Idem ^h	CDCl ₃	4,13	4,77 ^f	0,64	0,31		4,13	4,20 ^f	0,07	2,27 (NH y OH)	
		DMSO-d ₆	4,07	4,40	0,33			4,03	4,20	0,17	5,0 (OH)	5,97 (OH)
		CDCl ₃	4,10	4,80	0,70	0,38		4,10	4,10	0,00		
		DMSO-d ₆	4,08	4,40	0,32			4,12	4,10	-0,02	3,46 (2H)	6,03 (1H) y 9,06 (2H)
XXXI	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-NH-t-Bu}^h$ OH	CDCl ₃	3,72	4,36	0,64			3,37	3,48	0,11	2,25-3,8 (2H)	4,95(1H) y 8,20 y 9,45(2H)
		DMSO-d ₆	3,55	3,96	0,41			3,23	3,34	0,11		5,62 (OH)

sigua ...

...									
xxxiii	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-\text{Me}_2^h$	CDCl_3	3.62	4.02	0.40			3.36	
xxxiiii	$\text{MeO}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2^h$	CDCl_3	1.68	2.05	0.37	3.44	3.55	0.11	1.19 (1H) 8.07 (3H)
xxxiv	$\text{Ph}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2^h$	CDCl_3	1.72	2.05	0.33	2.65	2.66	0.01	1.11 (2H) 8.15 (2H)
xxv	$\text{Ph}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{Me}^h$	CDCl_3	2.80	3.19	0.39				1.04 (1H)

^a Los espectros de R.M.N., excepto si se indica otra cosa, han sido registrados en un espectrómetro "Varian T-60A" de 60 MHz y a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos vienen dados en unidades δ (p.p.m.), utilizando como referencia interna el TMS. Los protones son designados α , β y γ de acuerdo con las posiciones de los átomos de carbono con respecto al de nitrógeno. Se emplearon disoluciones aproximadamente 0.1M.

^b Se adicionaron 0.5 ml de $\text{DMSO}-d_6$ a una disolución 0.1M de la sal en CDCl_3 para su completa solubilización.

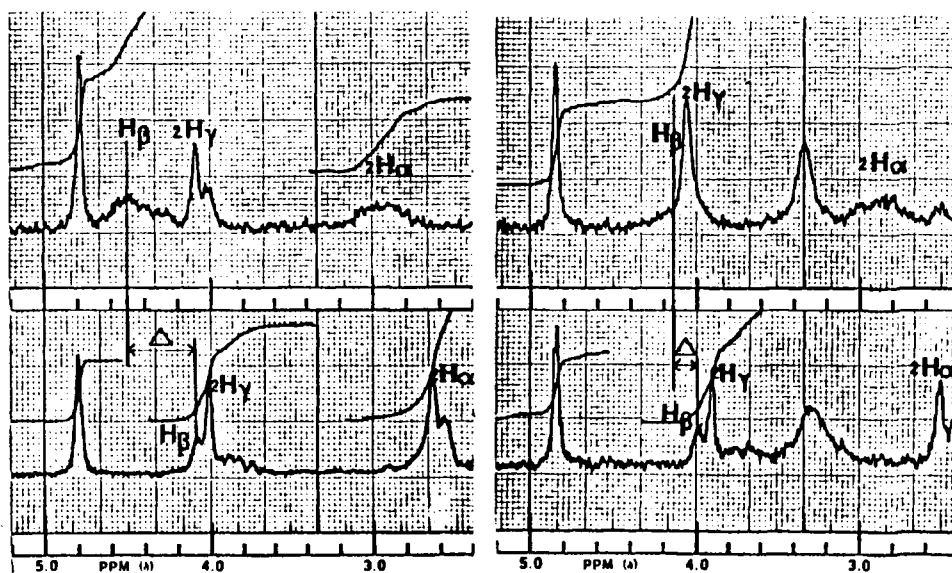
^c Idem 0.2 ml, ^d idem 0.75 ml, ^e idem 0.15 ml, ^f idem 0.10 ml.

^g $\Delta = \delta$ (sal) - δ (base).

^h Datos bibliográficos, resultantes del registro mediante un espectrómetro Perkin-Elmer R-32 de 90 MHz.

Se observa un anormal desplazamiento a campos bajos del protón unido al átomo de carbono en posición "beta", H_β , de los clorhidratos, cuando se registra el espectro en solución de $CDCl_3$ al compararlo con el que experimenta el mismo protón en $DMSO-d_6$.

Las Figuras 12 y 13 muestran este efecto en el compuesto II-11.



Figuras 12 y 13.- Región del espectro de R.M.N. donde resuenan los protones α , β y γ del compuesto II-11, en forma de sal (parte superior) y base libre (inferior), registrados en $CDCl_3$ (izquierda) y en $DMSO-d_6$ (derecha).

Los desplazamientos químicos de este protón en las bases libres en solución de $CDCl_3$ (entre 3,93 y 4,07) están dentro del rango normal (4,10 en el Propranolol), así como en $DMSO-d_6$

(entre 3,90 y 4,03, siendo 4,08 en el Propranolol). En lo que respecta al desplazamiento de dicho protón de las correspondientes sales en los mismos disolventes, se observa que se encuentra significativamente desapantallado, si bien algo menos que en el Propranolol y otros derivados análogos que poseen un grupo arilo sencillo en su molécula.

De esta forma, el desplazamiento producido de la base a la sal, $\Delta = \delta(\text{sal}) - \delta(\text{base})$, está entre 0,50 y 0,27 (0,70 en el Propranolol). Este valor relativamente alto de Δ observado para H_{β} en $CDCl_3$, no puede ser atribuido solamente al efecto inductivo del átomo de nitrógeno que se encuentra dos átomos de carbono separado del H_{β} , puesto que los resultados obtenidos para Δ en solución de $DMSO-d_6$, comprendidos entre 0,27 y 0,08, son muy inferiores. Ambos grupos de valores, cada uno por separado por debajo del rango normal observado para las ariloxipropanolaminas con núcleos aromáticos sencillos, e incluso de alcóxipropanolaminas, mantiene la misma diferencia relativa de base a sal entre ambos disolventes que la que tiene lugar en estos otros sistemas análogos, por lo que se deduce que el fenómeno producido es el mismo.

Esta disminución de los valores de Δ no se debe por completo a la adición, en algunos casos, de $DMSO-d_6$ a las soluciones clorofórmicas de las sales, puesto que los clorhidratos solubles en $CDCl_3$ poseen $\Delta(CDCl_3)$ del mismo orden que el resto y además, la disminución provocada por la adición de $DMSO-d_6$ es mucho menor.

Por ejemplo, el valor de Δ en el compuesto II-11 en $CDCl_3$ es 0,42 y pasa a 0,38 cuando se adicionan 0,5 ml de $DMSO-d_6$ a dicha-

solución clorofórmica, siendo 0,16 el valor correspondiente a Δ en DMSO-d₆.

Esta diferencia se puede explicar mediante un efecto de anisotropía diamagnética causado por la compleja agrupación 1-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-isoindólica y que afecta más a los clorhidratos que a las bases libres.

Otra interpretación del valor anormalmente alto de Δ para el H_β en CDCl₃, es la de que un efecto anisotrópico diamagnético, producido por los enlaces C-C, C-O, C-N o por el anillo aromático, contribuye al gran desapantallamiento neto de H_β . La posibilidad de que los anillos aromáticos simples produzcan este efecto, se puede desechar examinando los datos del metoxi-compuesto XXXI.

En CDCl₃ Δ es 0,64 y en DMSO-d₆ 0,41, esto es, del mismo orden - que en el Propranolol y análogos con anillos aromáticos simples, - lo que sugiere que las dos cadenas propanolamínicas en los clorhidratos, asumen similares conformaciones. Esto comprueba que los anillos aromáticos sencillos, aparentemente tienen un efecto insignificante sobre el anormal desapantallamiento de H_β de las sales en CDCl₃ y también, indirectamente, la existencia de otro efecto-apantallante por parte de la agrupación 1-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-isoindólica que da lugar a valores más bajos de Δ .

Sobre estas bases, parece probable el que los valores Δ normalmente altos de Δ para H_β en las sales de las 2-[(2-hidroxil-3-(alquilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas obtenidos en CDCl₃, con relación a los de DMSO-d₆, están íntimamente relacionados con cambios conformacionales asociados a puentes-de hidrógeno intramoleculares en esos sistemas. Es lógico pensar,

que puentes de hidrógeno intramoleculares jueguen un importante papel en la conformación de las sales en CDCl_3 , que pueden ser desplazados en solución de $\text{DMSO}-d_6$ por puentes de hidrógeno intermoleculares con el disolvente.

Por esta razón, se ha realizado un estudio del tipo y de la fuerza de los enlaces intramoleculares involucrados en estos sistemas, teniendo en cuenta que los factores importantes^(86,87) que influyen sobre los puentes de hidrógeno son: (a) Las condiciones estéricas o geometría de la molécula, (b) la competencia entre puentes de hidrógeno intra e intermoleculares, (c) la naturaleza de los donadores y aceptores de protón, y (d) la polaridad (constante dieléctrica) del disolvente.

En compuestos de cadena abierta, el grado de colinealidad (ángulo de enlace) de $\text{AH} \cdots \text{B}$ (A=donador, B=aceptor), determina la fuerza (proporcional a la colinealidad) y el tipo (por ejemplo, anillo de cinco eslabones frente a otro de seis), siendo igual todos los demás factores.

La competencia entre los puentes de hidrógeno intramoleculares vs. intermoleculares está influenciada por sus fuerzas relativas y la concentración del compuesto en solución.

Las técnicas convencionales para la detección de puentes de hidrógeno intramoleculares, traen consigo generalmente una alta dilución del compuesto (del orden de 0.005 M) para medir la absorción A-H o resonancia mediante espectroscopía I.R. o de R.M.N. respectivamente. Ambas técnicas, tienen algunas limitaciones en el análisis conformacional. Los métodos espectroscópicos de I.R. pueden revelar la conformación termodinámicamente favore-

cida, pero el resultado no puede ser extrapolado para predecir la conformación estable a concentraciones más altas. Por otra parte, la interferencia entre las bandas de la sal, hace imposible aplicar los métodos espectroscópicos de I.R. a iones amonio tales como los implicados en el presente estudio. La técnica convencional de espectrometría de R.M.N. está dificultada por la alta dilución requerida del compuesto y además complicada por el intercambio de protón y el fenómeno de rápido desplazamiento químico medio.

Para eliminar estas dificultades, fué utilizado un procedimiento de R.M.N. alternativo para la detección de enlaces por puentes de hidrógeno intramoleculares fuertes que refleja la conformación predominante de la molécula, la termodinámicamente favorecida, a concentraciones moderadas (aproximadamente 0,1M).

El desfavorable equilibrio para los puentes de hidrógeno intramoleculares en soluciones 0,1M de los derivados 1-oxo-2--fenil-2,3-dihidro-1H-isoindólicos en la forma de base libre en CDCl_3 , puede ser deducido a partir de los desplazamientos químicos de los protones amínicos e hidroxílicos y de datos relacionados con espectros de I.R. para compuestos con cadenas propanolámicas similares. Estos desplazamientos químicos, del orden de 2,4, son solo ligeramente superiores a los correspondientes de los compuestos XXXIV y XXXV (1,11 y 1,04 respectivamente), los cuales son incapaces de formar puentes de hidrógeno intramoleculares.

Probablemente, las diferencias observadas se deban más a diferentes tipos de puentes de hidrógeno intermoleculares ($\text{OH} \cdots \text{N}$ y $\text{OH} \cdots \text{OH}$ vs. $\text{NH} \cdots \text{N}$) que a contribuciones de puentes de hidrógeno intramoleculares, ya que los protones amínicos de XXXIII resue

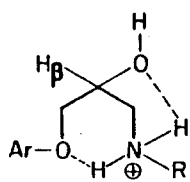
nan a 1,19 p.p.m.

Por otra parte, existe en la bibliografía⁽⁸⁸⁾ un trabajo acerca de la fuerza del puente de hidrógeno intramolecular del enlace OH....N en 1,2-, 1,3-, y 1,4-aminoalcoholes. Los resultados de este estudio espectroscópico I.R. indicaron que los 1,2-aminoalcoholes forman esencialmente puentes de hidrógeno intramoleculares más débiles que los intermoleculares y que la fuerza del puente intramolecular se intensifica según aumenta la distancia entre los grupos alcohólico y amínico. Unicamente los 1,4-aminoalcoholes poseen un puente de hidrógeno intramolecular con fuerza comparable a la de los correspondientes enlaces intermoleculares.

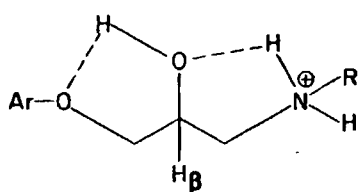
Además, los enlaces por puentes de hidrógeno intramolecular que incluyen oxígenos alcohólicos y etéreos (OH....O)⁽⁸⁹⁾ y enlaces amino-oxígeno (NH....O), son generalmente más débiles que los del tipo alcohol-amino (OH....N)⁽⁹⁰⁾.

Con todos estos datos, podemos concluir que, a las concentraciones a las que fueron llevados a cabo nuestros experimentos, el enlace mediante puente de hidrógeno intermolecular predomina en las bases libres.

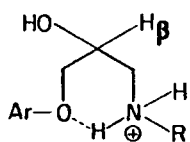
En las sales de amina, como consecuencia de la carga formal positiva, el átomo de nitrógeno se convierte en un excelente donador para puentes de hidrógeno. Cuatro tipos (XXVIIIa-d) de puentes de hidrógeno intramoleculares son posibles para los clorhidratos de los 1-ariloxi-3-alquilamino-2-propanoles.



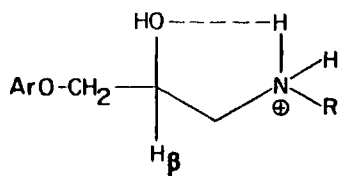
XXVIIIa



XXVIIIb



XXVIIIc



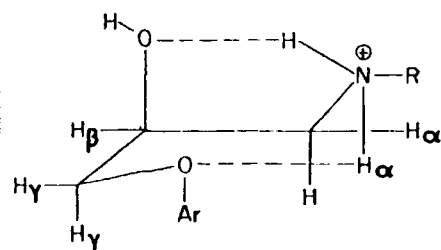
XXVIIId

Los tipos XXVIIIa y b comprenden quelatos bicíclicos y es de esperar sean más estables que las formas monocíclicas - XXVIIIc y d. Los valores normales que resultan para Δ del H_β de los compuestos XXXII y XXXIII (0,4 y 0,37 en $CDCl_3$ respectivamente), que son incapaces de adoptar la forma bicíclica a través de puentes de hidrógeno, sugiere que los conformeros monocíclicos están eliminados por puentes de hidrógeno intermoleculares y por tanto no existen en una población significativa, bajo las condiciones experimentales de R.M.N.

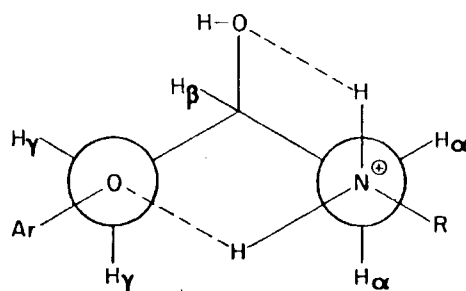
Se puede esperar que el conformero bicíclico XXVIIIa sea más estable que el XXVIIIb. De acuerdo con la relación entre colinealidad y fuerza del enlace de hidrógeno, la estructura bicíclica 6-5 será más estable que la 5-5. También, XXVIIIa tiene dos

protones amónicos formando parte del puente, mientras que XXVIIIb incluye donadores de protones mixtos, uno de los cuales (el átomo de oxígeno) es un donador menos efectivo que el átomo de nitrógeno cargado positivamente. Adicionalmente, la geometría de XXVIIIa es más favorable que la de XXVIIIb, ya que, en general, una estructura bicíclica 5-5 confiere una mayor tensión al anillo que o tra 6-5.

El examen de los modelos moleculares indica que XXVIIIa puede asumir una conformación "rígida", tal como se indica en las dos proyecciones XXVIIIa' y a".



XXVIIIa'

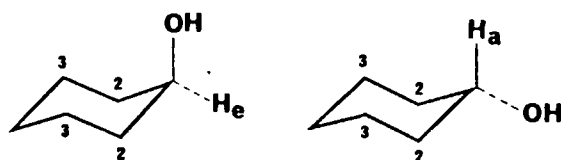


XXVIIIa''

El anillo de seis eslabones se aproxima a una forma de "silla", en la que los sustituyentes más voluminosos (R y Ar) se encuentran en posiciones ecuatoriales. Esta conformación, presenta solo una interacción 1,3-diaxial protón-protón (H α vs. H γ), - que puede, en realidad, ser minimizada mediante distorsión de la forma de "silla". El grupo hidroxilo deberá estar en una posición

axial para formar el anillo de cinco eslabones y por tanto H_β se ha de encontrar en posición ecuatorial. En contraste con el tipo-XXVIIIa, el XXVIIIb implicaría varios modos de interacción protón-protón.

La estereoquímica de H_β , así deducida, conduce a una explicación racional del desapantallamiento anormalmente grande de H_β cuando se compara con la de la análoga forma "silla" del ciclohexanol.



La diferencia en los desplazamientos químicos de los protones axiales y ecuatoriales es atribuida a las anisotropías diamagnéticas de los enlaces C_2-C_3 y las direcciones de su desplazamiento dependen del ángulo entre el protón y el centro de gravedad eléctrico de esos enlaces⁽⁹¹⁾. El protón ecuatorial está generalmente desapantallado, mientras que el axial está apantallado, siendo 0,60 p.p.m. el valor experimental de $\Delta(ae)$ para el ciclohexanol. Como el protón ecuatorial está ligeramente más separado de los enlaces C_2-C_3 que el axial, el efecto de desapantallamiento para el protón ecuatorial será un poco inferior a 0,3 p.p.m.

De esta forma, el valor de Δ para H_β en las 2-[(2-hidroxi-3-(alquilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas sustituidas en $CDCl_3$, puede ser atribuido a la suma de tres efectos en la forma de sal: Un efecto inductivo desapantallante (E_I)-

debido al ión amonio, un efecto anisotrópico diamagnético (E_A) - también desapantallante debido a los enlaces N-C y C-O, y por último, otro efecto anisotrópico diamagnético apantallante (E'_A) causado por la compleja agrupación 1-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-iso-indólica.

$$\Delta(\text{CDCl}_3) = E_I + E_A + E'_A$$

De la misma forma, el valor de Δ para el mismo protón - en DMSO- d_6 , será debido a la suma de dos factores, el inductivo - desapantallante (E_I) debido al ión amonio, y el anisotrópico diamagnético apantallante (E'_A) de la agrupación isoindolínica.

$$\Delta(\text{DMSO-}d_6) = E_I + E'_A$$

La anisotropía diamagnética del enlace C-O está próxima a la del enlace C-C⁽⁹¹⁾, pero la del C-N no está determinada. Aunque el cálculo del neto E_A sobre H_β está imposibilitado por la incertidumbre del centro de gravedad de los enlaces C-O y C-N, E_A - puede ser deducido a partir de los resultados experimentales.

El componente anisotrópico de los enlaces N-C y C-O puede ser calculado sustrayendo $\Delta(\text{DMSO-}d_6)$ de $\Delta(\text{CDCl}_3)$, ya que :

$$\Delta(\text{CDCl}_3) - \Delta(\text{DMSO-}d_6) = (E_I + E_A + E'_A) - (E_I + E'_A) = E_A$$

Los valores de E_A , deducidos de esta forma, vienen dados en la Tabla 3; están comprendidos entre 0,29 y 0,16, estando de acuerdo con el valor de E_A (<0,30 p.p.m.) para el protón ecuatorial del ciclohexanol. La variación de E_A en los distintos compuestos podría reflejar la distorsión de la forma de "silla".

Una confirmación de la existencia de puentes de hidrógeno intramoleculares, la constituye la insignificante diferencia - (0,01 p.p.m.) que hay entre $\Delta(\text{CDCl}_3)$ y $\Delta(\text{DMSO-}d_6)$ del H_β corres--

pondiente al compuesto II-19A, amina terciaria incapaz de adoptar la conformación bicíclica "rígida". Esto indica la ausencia de E_A y por tanto de puente de hidrógeno intramolecular en la sal.

El efecto de adición de $DMSO-d_6$ para solubilizar la sal en $CDCl_3$, ya se comprobó que no es lo suficientemente grande como para anular por completo la diferencia.

Otra nueva evidencia sobre la existencia de asociación-intramolecular en las sales, la aporta la aparición de dos señales distintas, muy desapantalladas, correspondientes a los protones amónicos de algunos de los clorhidratos en $CDCl_3$ (Figura 14).

Esto confirma la existencia de dos diferentes tipos de enlaces -NH....O.

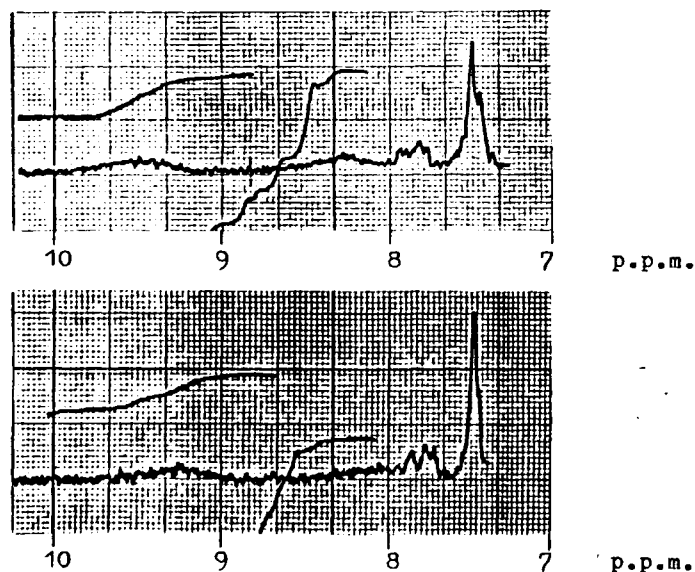


Figura 14.- Señales correspondientes a los protones amónicos de los compuestos II-9 (superior) y II-11(inferior) en la forma de clorhidrato.

El cálculo del valor neto correspondiente a E'_A sobre H_β está imposibilitado por el desconocimiento de la anisotropía diamagnética de la compleja agrupación 1-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-isoindólica estudiada en este trabajo, pero puede ser deducido con un valor aproximado a partir de los resultados experimentales y de los descritos en la bibliografía.

En compuestos con agrupaciones aromáticas sencillas, como por ejemplo el Propranolol, no existe E'_A , como se demuestra observando los datos del metoxi-análogo XXXI, en el que el valor de Δ para H_β es prácticamente el mismo. En este caso, el componente inductivo E_I coincidirá con el valor resultante para en DMSO- d_6 .

Si sustituimos en la ecuación $\Delta(\text{DMSO-}d_6) = E_I + E'_A$ el componente inductivo por el valor de Δ para H_β en DMSO- d_6 que resulta para el Propranolol y similares⁽⁸⁾, que viene a ser por término medio de 0,35, y despejamos E'_A , tendremos que:

$$E'_A = \Delta(\text{DMSO-}d_6) - E_I = \Delta(\text{DMSO-}d_6) - 0,35$$

Los resultados así obtenidos vienen dados en la Tabla 3, quedando comprendidos entre -0,27 y -0,08, resultando un valor medio de -0,16.

El pequeño valor de Δ para H_γ puede ser razonado en términos de E_A . El protón H_γ axial, estaría apantallado por el enlace $C_\alpha-C_\beta$, pero desapantallado por el enlace $C_\beta-O$, restándose los parciales E_A . El mismo resultado se puede aplicar al H_γ ecuatorial, excepto que la dirección del E_A parcial producido por cada enlace, estaría invertida.

Los valores de Δ para los protones C-Metílicos están de acuerdo con la esperada E_I .

La variación de Δ en los protones H_{α} , está asociada con factores que tienen poca relación con el presente estudio.

Sobre las bases de este análisis, se puede concluir el- que los clorhidratos de las 2-[2-hidroxi-3-(alquilamino)propoxi] fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas sustituidas, en un disolven- te no polar, pueden existir en una conformación "rígida" estable - que comprende dos puentes de hidrógeno intramoleculares para adop- tar una estructura quelatada bicíclica común a la de las ariloxi- propanolaminas propuesta por Jen y Kaiser, como un carácter es- tructural esencial que satisface los requerimientos estéricos es- pecíficos para la activación del receptor.

Este conformero bicíclico propuesto, está también apoya- do por la completa pérdida de actividad adrenérgica que tiene lu- gar en la amina terciaria (compuesto II-19A), incapaz de formar - el doble puente de hidrógeno intramolecular.

Esta similitud conformacional de nuevo comprobada entre feniletanolaminas y fenoxipropanolaminas, en su interacción con - el receptor biológico, hace pues innecesario evocar la posibili- dad de cambios alostéricos o conformacionales en el receptor, al- explicar sus similares acciones.

La diferencia en los valores de E_A , reflejo de la dis- torsión de la forma de "silla", puede marcar también las distin- tas localizaciones estéricas del grupo Hidroxilo. Esto a su vez - puede influir sobre la mayor actividad adrenérgica relativa β_1 vs. β_2 , ya que dicha agrupación, aunque no necesita estar críticamen- te orientada para la actividad adrenérgica, parece ser que juega- un papel muy importante en la determinación de la cardioselectivi-

dad(100,101). Por lo tanto, podríamos encontrarnos en presencia -
de productos con actividad miocárdica selectiva, pareciendo conve-
niente la continuación de la investigación farmacológica en este-
sentido.

III. PARTE EXPERIMENTAL

Los análisis, rendimientos y propiedades físicas de cada compuesto vienen dados en las tablas 4-12 , situadas a continuación del procedimiento general descrito para cada una de las distintas series.

Los puntos de fusión han sido medidos en capilar abierto, con una elevación de temperatura de $1^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$, en un aparato Büchi modelo 510, y no han sido corregidos.

Los espectros I.R. han sido registrados en un espectrofotómetro Pye Unicam modelo SP 1.000, en pastilla de KBr los sólidos y ventanas de NaCl los líquidos. La asignación de las bandas más significativas viene dada en la base de cada espectro.

Los espectros de R.M.N. se han realizado en un espectrómetro Varian modelo T-60A, en los disolventes que se indican, midiendo la absorción en p.p.m. (δ) y utilizando como referencia interna TMS. La interpretación de las diferentes señales está realizada en el mismo espectro.

III.1.- Síntesis de 2-(Hidroxifenil)-1H-isoindol-1,3(2H)
-dionas sustituidas (VI): Procedimiento general.
(Reacción 1).

Una mezcla equimolecular del anhídrido ftálico y aminofenol correspondientes, en ácido acético glacial (unos- 1.300 ml/mol de reactivos) se calienta a reflujo con agitación en un matraz provisto de refrigerante con tubo de CaCl_2 y motor de agitación magnético con manta de calefacción. Cuando la reacción se da por finalizada, se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre agua fría para precipitar la ftalimida que a su vez se filtra, se lava con H_2O , y se recrystaliza del disolvente apropiado hasta punto de fusión constante.

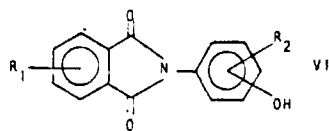
Si se sustituye el ácido acético glacial por etanol absoluto, este disolvente es parcialmente evaporado a presión reducida al final de la reacción, y la mezcla resultante se enfría a 7°C . De esta forma cristaliza la ftalimida, que se filtra y se purifica por recrystalización del disolvente indicado.

La reacción puede también ser llevada a cabo en tolueno, con destilación azeotrópica del agua formada mediante un separador Dean-Stark. Cuando se ha separado la cantidad teórica de agua, se elimina a vacío el disolvente y el residuo resultante se purifica por recrystalización del disolvente apropiado.

Los compuestos así obtenidos, junto con sus propiedades y las condiciones de reacción, vienen reseñados en la tabla 4.

Los espectros I.R. y R.M.N. están dados en las páginas 97-112.

Tabla 4

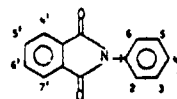


Comp.	R ₁	R ₂	Posic. OH	Medio de Reacc.	Tiempo de Reacc. (hrs.)	Rto. (%)	p.f. (°C)	(Disol- vente crist.) ^c	Aspecto	ANÁLISIS %					
										C		H		N	
										Calc.	Enc.	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.
VI-1	H	H	4	A B C	4 16 17	92,2 87,5 86,5	305-7 ^d	(E)	Agujas blancas	70,29	70,36	3,79	3,95	5,85	5,86
VI-2	H	H	3	A	3	96,1	232-4 ^e	(E)	Escamas marrón claro	70,29	70,46	3,79	3,79	5,85	5,96
VI-3	H	H	2	A	16	79,3	226-8 ^f	(E)	Prismas naranjas	70,29	70,09	3,79	3,76	5,85	5,71
VI-4	H	2-Me	4	A	16	82,0	201-3 ^g	(E)	Prismas incolores	71,14	71,32	4,38	4,22	5,53	5,69
VI-5	H	4-Me	2	A	16	75,5	253-5	(E)	Prismas pardo-rojizos	71,14	71,44	4,38	4,54	5,53	5,77
VI-6	H	5-CH ₃	2	A	16	93,1	194-5,5	(E)	Prismas naranjas	71,14	71,05	4,38	4,35	5,53	5,50
VI-7	H	5-Cl	2	A	4	80,2	258-60 descomp.	(E)	Prismas grises	61,44	61,99	2,95	2,92	5,12	5,42
VI-8	H	3,5-Cl ₂	4	A	16	53,7	271-5 descomp.	(E)	Agujas blancas	54,57	55,00	2,29	2,34	4,55	4,49

sigue ...

VI-9	4'-CH ₃	H	4	A B	3,5 16	76,9 77,0	208-9	(E)	Prismas marrones	71,14	71,06	4,38	4,35	5,53	5,76
VI-10	5'-CH ₃	H	4	A B	3,5 16	92,3 69,2	240	(E)	Agujas amarillas	71,14	70,92	4,38	4,31	5,53	5,25
VI-11	4'-NO ₂	H	4	A	6	28,2	208-10,5	(M)	Escamas naranjas	59,16	59,44	2,84	2,88	9,86	9,87
VI-12	4'-F	H	4	A	3	85,0	245-50	(E)	Agujas amarillas	65,37	65,67	3,14	3,08	5,45	5,67
VI-13	5'-Cl	H	4	A	3	78,5	238-40	(E)	Agujas amarillas	61,44	61,37	2,95	2,94	5,12	5,07
VI-14	4'-CH ₃	H	2	A	3	94,8	184-6	(M)	Prismas naranjas	71,14	71,09	4,38	4,33	5,53	5,50
VI-15	5'-CH ₃	H	2	A	3	90,2	212-3	(M)	Prismas naranjas	71,14	71,27	4,38	4,31	5,53	5,55
VI-16	4'-F	H	2	A	3	28,0	193,5-6	(E)	Prismas amarillos	65,37	65,64	3,14	3,22	5,45	5,52

^a Las posiciones de los dos anillos bencénicos se han numerado según la forma:



^b A = ácido acético glacial; B = etanol absoluto; C = tolueno.

^c E = etanol; M = metanol.

^d p.f. descrito en la bibliografía: 292-3°C⁽⁹⁴⁾, 297-302°C⁽⁹⁵⁾ y 282°C⁽⁹⁶⁾.

^e p.f. Bibliografía: 226°C⁽⁹⁷⁾.

^f p.f. Bibliografía: 220°C⁽⁹⁸⁾.

^g p.f. Bibliografía: 204°C⁽⁹⁹⁾.

La 2-(4-Hidroxifenil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (VI-1), se obtuvo también por desmetilación de la 2-(4-metoxifenil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (IX-1) con clorhidrato de piridina:

Se calientan a suave reflujo con agitación durante una hora, 70,0 grs. (0,28 moles) del segundo compuesto y 140 grs. (1,21 moles) de clorhidrato de piridina en un matraz provisto de refrigerante de aire con tubo de CaCl_2 y motor de agitación magnético con manta calefactora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se tritura con 700 grs. de HCl 0,5N. El sólido resultante se filtra, se lava con H_2O y se recrystaliza de etanol, para dar lugar al compuesto VI-1 con un rendimiento del 81%.

La 2-(4-metoxifenil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (IX-1), producto de partida en la reacción anterior, se obtiene de acuerdo con el procedimiento general de síntesis de ftalimidas, a partir de 192,4 grs. (1,3 moles) de anhídrido ftálico y 159,9 grs. (1,3 moles) de p-anisidina en 1.670 ml de ácido acético glacial.

El tiempo de reflujo fué de 16 horas. Tras el enfriamiento de la mezcla de reacción, adición de la misma sobre 1.700 ml de agua fría y recrystalización de etanol del producto bruto obtenido, resultan 294,77 grs. (89,6% de rendimiento) de un sólido en forma de prismas amarillos de p.f. = $162-4^\circ\text{C}$ (bibliografía $159,5-60,5^\circ\text{C}$ (102), 162°C (103,104)).

Los espectros I.R. y R.M.N. de dicho compuesto (IX-1), vienen dados en la página 113.

III.2.- Síntesis de 2-(Hidroxifenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas sustituidas (VII): Procedimientos generales.

La obtención de dichos compuestos se ha llevado a cabo mediante uno o varios de los métodos que se indican a continuación.

Los productos obtenidos, junto con sus propiedades, son reseñados en la tabla 5.

Los espectros I.R. y R.M.N. vienen dados en las páginas 114-127.

III.2.1.- Método A: Reducción de 1H-isoindol-1,3(2H)-dionas (VI). (Reacción 2).

En un matraz de 3 bocas provisto de manta calefactora, refrigerante de reflujo con tubo de CaCl_2 y agitación-mecánica, se coloca una solución de la 1H-isoindol-1,3(2H)-diona correspondiente en ácido acético glacial (unos 31/mol de reactivo) y se calienta a 60°C . A esta solución caliente se le agrega Zinc en polvo (5,8 áts.-gr. de Zinc/mol de reactivo) de una sola vez y la mezcla resultante se mantiene a vivo reflujo con fuerte agitación durante 20 horas. Al cabo de dicho tiempo, la masa de reacción se filtra en caliente, el residuo sólido se lava repetidas veces con ácido acético a ebullición, y se evapora a presión reducida el disolvente de filtrado. El producto bruto así obtenido, se purifica por recristalización del disolvente apropiado hasta punto de fusión constante.

III.2.2.- Método A': Reducción de metoxifenil-derivados de 1H-isoindol-1,3(2H)-dionas (IX) y posterior desmetilación. (Reacción 3).

La correspondiente 2-(metoxifenil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (IX), disuelta en ácido acético glacial a 60°C, es reducida con Zinc en polvo de forma análoga a la descrita en el procedimiento A. La 2-(metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (X) resultante, cuyas propiedades vienen dadas en la tabla 6 y sus espectros I.R. y de R.M.N. en la página 128, se desmetila de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación.

En un matraz provisto de refrigerante de aire con tubo de CaCl_2 y motor de agitación magnético con manta calefactora, se colocan una parte en peso del metoxi-compuesto correspondiente y dos de clorhidrato de piridina. Esta mezcla se calienta con agitación a suave reflujo durante una hora, se deja enfriar a temperatura ambiente, y el residuo resultante se tritura con diez partes de HCl 0,5N. El producto bruto así obtenido se filtra, se lava con H_2O , y se purifica por recristalización del disolvente adecuado.

La síntesis del clorhidrato de piridina descrita en la bibliografía⁽¹⁰⁷⁾, se ha modificado con objeto de su simplificación y de conseguir un más alto rendimiento, siendo llevada a cabo de la siguiente forma:

Sobre una solución acuosa de HCl concentrado (35%), enfriada exteriormente con hielo, se adiciona la piridina en porciones cuidadosamente y con agitación (80 ml de piridina por cada -

100 ml de HCl 18%). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se elimina a vacío el exceso de HCl. El residuo sólido es redissuelto en etanol absoluto y eliminado de nuevo a presión reducida el disolvente para dar lugar al clorhidrato de piridina que se conserva en un desecador con CaCl_2 , por ser muy higroscópico.

III.2.3.- Método B: Formación de una base de Schiff (i), seguida de hidrogenación catalítica (ii), clorocarbonilación (iii), ciclación (iv) y destilación final (v). (Reacción 4).

(i) Una mezcla equimolecular de los correspondientes benzaldehídos y anisidinas en tolueno, junto con unos cristallitos de ácido p-toluensulfónico como catalizador, se calienta a reflujo en un matraz provisto de manta de calefacción con un motor de agitación magnético y separador Dean-Stark. Cuando se ha separado la cantidad teórica de H_2O , entre 4 y 26 horas, el tolueno es evaporado a vacío para dar lugar a la base de Schiff correspondiente (XI), que finalmente se purifica por recristalización del disolvente apropiado si es un sólido o por destilación si se trata de líquidos.

Los compuestos así obtenidos están reseñados en la tabla 7 y sus espectros I.R. y de R.M.N. vienen dados en las páginas 131-134.

(ii) El producto anterior (XI), disuelto en etanol, se hidrogena en presencia del catalizador de Adam ($\text{PtO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$), (0,8-grs. de catalizador/0,1 moles de sustrato) a temperatura ambiente

y 50 p.s.i. ($3,52 \text{ Kg/cm}^2$), hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Tras la filtración del catalizador y evaporación a presión reducida del disolvente del filtrado, la amina resultante (XII), a veces se usa sin mayor purificación o es destilada para su utilización en la siguiente etapa.

Los compuestos así obtenidos, están reseñados en la tabla 8, y sus espectros I.R. y de R.M.N. vienen dados en las páginas 135-138.

(iii) En un matraz de 3 bocas provisto de agitador magnético, embudo de adición, termómetro y tubo de CaCl_2 , se coloca la amina anterior (XII) disuelta en tolueno seco junto con una cantidad equimolecular de piridina. Desde el embudo, con agitación, se añade gota a gota una solución de fosgeno al 10% en tolueno (2 moles de fosgeno/mol de sustrato) regulando la velocidad de adición de forma que la temperatura no pase de 40°C . Tras enfriar la mezcla, se elimina el exceso de fosgeno mediante paso de corriente de nitrógeno. La solución toluénica se lava con agua y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente es evaporado a presión reducida y finalmente el residuo destilado, si es líquido, o recristalizado, si se trata de un sólido, para dar lugar al cloro carbonil-compuesto (XIII) utilizado en el siguiente paso de reacción.

Los productos así obtenidos, junto con sus propiedades, están reseñados en la tabla 9. Sus espectros I.R. y de R.M.N. vienen dados en las páginas 139-142.

(iv) En un matraz de 2 bocas provisto de motor de agita

ción magnético con manta de calefacción y refrigerante de reflujo con tubo de CaCl_2 , se coloca una disolución del anterior clorocarbonil-derivado (XIII) en un disolvente inerte seco tal como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano, y se le adiciona en porciones y con agitación cloruro de aluminio anhidro (1,5 moles por mol de sustrato). Cuando la adición es completa, la mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 3 horas. Después de enfriar, se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico y se separa la fase orgánica - que se lava sucesivamente con H_2O , solución de bicarbonato al 10% y H_2O , secándose finalmente sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida rinde la 2-(metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (X) correspondiente que, o bien se purifica por recristalización del disolvente apropiado, o se utiliza así directamente en la siguiente etapa de reacción.

Los compuestos así obtenidos, junto con sus propiedades, están reseñados en la tabla 6. Sus espectros I.R. y de R.M.N. vienen dados en las páginas 129-130.

(v) Los metoxifenil-derivados (X) obtenidos anteriormente, se desmetilan por tratamiento con clorhidrato de piridina de forma idéntica a la indicada en la segunda parte del método A'. - Las 2-(hidroxifenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas (VII) resultantes, se recristalizan del disolvente apropiado hasta punto de fusión constante.

III.2.4.- Método C: A partir del o-carboxibenzaldehído.
(Reacción 5).

En una primera etapa, cantidades equimoleculares de o-carboxibenzaldehído y del aminofenol correspondiente, se calientan a reflujo en tolueno junto con unos cristales de ácido-p-toluensulfónico como catalizador. La reacción se lleva a cabo en un matraz provisto de motor de agitación magnético con manta calefactora y separador Dean-Stark. Tras recoger la cantidad teórica de agua formada (entre 1 y 3,5 horas), el disolvente es evaporado a presión reducida y el residuo resultante se purifica por recristalización del disolvente apropiado. Los (2-carboxibenilidenimino)fenoles (XV) así obtenidos, que son los productos de partida de la segunda etapa, vienen reseñados, junto con sus propiedades, en la tabla 10.

Los espectros I.R. y R.M.N. de dichos compuestos, están dados en las páginas 143-149.

En un matraz de dos bocas provisto de refrigerante de reflujo con tubo de CaCl_2 y motor de agitación magnético con manta calefactora, se coloca una disolución de la base de Schiff anterior en etanol absoluto y se añade en porciones y con agitación BNaH_4 (2 moles/mol de base). Cuando la adición es completa, la mezcla se mantiene a reflujo durante 4 horas y después se deja con agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Al cabo de dicho tiempo, se evaporan a presión reducida las tres cuartas partes del disolvente y el residuo se diluye con H_2O , se ajusta el pH de la nueva solución a 3 con HCl 6N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con H_2O y se seca sobre -

Na_2SO_4 anhidro. La eliminación final del disolvente a vacío conduce a la correspondiente 2-(hidroxifenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (VII) bruta, que se recrystaliza del disolvente adecuado hasta punto de fusión constante.

III.2.5.- Método D: Hidrogenación catalítica.

(Reacción 6).

Una solución de la correspondiente 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (VI) (1 gr.) y ácido trifluoracético (5 ml) en acetato de etilo (100 ml) se hidrogena en presencia de Pd/C al 10% (0,5 grs.) a una presión de 13 Kg/cm^2 y una temperatura de 70°C durante 24 horas. Al cabo de dicho tiempo, tras filtrar el catalizador, se evapora parcialmente el acetato de etilo y la mezcla resultante se enfría a unos 7°C , con lo que precipita la 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (VII) que se filtra y se recrystaliza del disolvente apropiado hasta punto de fusión constante.

III.2.6.- Método E: A partir del o-bromometilbenzoato de etilo. (Reacción 7).

Una mezcla equimolecular de o-bromometilbenzoato de etilo⁽⁵⁰⁾, y del correspondiente aminofenol en etanol, se calienta a reflujo durante 20 horas. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente de la mezcla de reacción, la 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (VII) resultante se purifica por recrystalización del disolvente adecuado. Se puede recuperar más cantidad de producto mediante concentración y enfriamiento de las aguas del filtrado.

III.2.7.- Método F: A partir de o-ftalaldehído.

(Reacción 8).

En un matraz de 3 bocas provisto de motor de agitación magnético con manta calefactora, tubo de CaCl_2 , embudo de adición y termómetro de contacto con unidad termostatizadora, se coloca una solución del aminofenol correspondiente en DMF seca y se le adiciona, gota a gota y con agitación, una solución de o-ftalaldehído en DMF (1 mol de este último/2 moles del aminofenol).

Cuando la adición es completa, la mezcla de reacción se mantiene con agitación a 60°C durante 2 horas. Al cabo de dicho tiempo se vierte sobre hielo picado y el precipitado (o-fenilenbismetileno--imino)difenol (XIX) se filtra, se lava con H_2O y se seca para su utilización en la segunda etapa.

Una disolución del anterior difenol en ácido acético --glacial (3.000 ml/mol de sustrato) se calienta a reflujo durante 4 horas. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, el producto bruto de reacción se recristaliza del disolvente apropiado hasta punto de fusión constante.

III.2.8.- Método G: Reducción de 3-Hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas (XX).

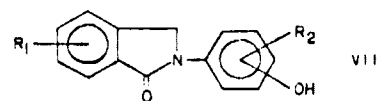
(Reacción 9).

En un matraz de 2 bocas provisto de motor de agitación magnético con manta calefactora, tubo de CaCl_2 y termómetro de contacto con unidad termostatizadora, se coloca una disolución de la correspondiente 1H-isoindol-1,3(2H)-diona en DMSO seco y se calienta a 50°C . A continuación, se agrega en pequeñas -

porciones y con agitación el BNaH_4 (1 mol por cada 2 moles de ftalimida). Cuando la adición es completa, la mezcla se mantiene con agitación a la misma temperatura durante 6 horas. Tras el enfriamiento del volumen de reacción a temperatura ambiente, adición sobre hielo y H_2O y acidulación con HCl 10%, precipita la 3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (XX) correspondiente que se filtra, se lava con H_2O y se seca para su empleo sin mayor purificación en la siguiente etapa.

En un matraz de 3 bocas provisto de embudo de adición y agitación mecánica, se coloca una suspensión del producto obtenido anteriormente junto con Zinc en polvo (5,8 áts.-gr. de Zn/mol de sustrato) en ácido acético y se le agrega gota a gota con viva agitación una solución de HCl al 35% (2100 ml/mol de hidroxicompuesto). Cuando la adición es completa, la mezcla se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 20 horas, después de lo cual se filtra el residuo insoluble y el filtrado se vierte sobre H_2O para precipitar la 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (VII) que por último, se filtra, se lava con H_2O y se recrystaliza del disolvente apropiado hasta punto de fusión constante.

Tabla 5



Comp.	R ₁ ^a	R ₂ ^a	Posic. ^a OH	Método obtención	Rto. (%)	p.f. (°C)	(Disolv. recrist.) ^d	Aspecto	ANÁLISIS %					
									C		H		N	
									Calc.	Enc.	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.
VII-1	H	H	4	A	64,9	226-30 ^b	(E)	Prismas blancos	74,65	74,93	4,92	5,11	6,22	6,26
				A'	70,1	226-30 ^b								
				C	33,7	227-32 ^b	(E)							
				D	14,5	225-30 ^b	(E)							
				F	13,3	224-28 ^b	(E)							
				G	21,4	225-29 ^b	(E)							
VII-2	H	H	3	E	44,5	261-71 ^c descomp.	(E)	Agujas blancas	74,65	74,88	4,92	5,20	6,22	6,36
VII-3	H	H	2	A	72,5	164-6,5	(E)	Prismas blanco-rosados	74,65	74,78	4,92	5,02	6,22	6,18
VII-4	H	5-Cl	2	A	43,2	236-40	(B)	Agujas blancas	64,75	65,04	3,88	3,90	5,39	5,63
				C	46,5	234-38	(B y E)							
VII-5	H	3-Cl	4	C	61,5	234-37 descomp.	(E)	Agujas marrón-claro	64,75	64,88	3,88	3,93	5,39	6,00

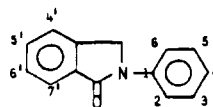
sigue ...

1
10
1

...														
VII-6	H	3,5-Cl ₂	4	A	35,3	252-55	(M)	Prismas	---	---	--	--	--	--
				C	49,8	descomp. 251-54	(M)	blancos						
						descomp.								
VII-7	H	2-CH ₃	4	A	40,2	230-33	(E)	Prismas	75,30	75,45	5,48	5,43	5,85	5,73
				C	18,8	229-32	(E)	blancos						
VII-8	H	4-CH ₃	2	A	59,8	172-74	(E-A)	Agujas	75,30	75,42	5,48	5,50	5,85	5,79
				C	36,4	173-75	(E-A)	amarillas,						
VII-9	H	5-CH ₃	2	A	44,3	172-74	(E-A)	Agujas	75,30	75,49	5,48	5,46	5,85	5,95
				C	50,4	172-74	(E-A)	marrón- claro						
VII-10	4'-CH ₃	H	4	A ^a	75,2	242-45	(E)	Agujas	75,30	75,37	5,48	5,65	5,85	5,85
				B	23,9	241-44	(E)	blancas						
VII-11	5'-CH ₃	H	4	A ^a	32,8	200-3	(M)	Prismas	75,30	75,61	5,48	5,57	5,85	5,97
								incoloros						
VII-12 ^f	6'-CH ₃	H	4	B	8,5	243-47	(E)	Agujas	---	---	--	--	--	--
						descomp.		marrón- claro						
VII-13	4'-CH ₃	H	2	A ^a	56,1	208-10	(E)	Escamas	75,30	75,41	5,48	5,53	5,85	5,76
				B	2,5			blanco- rosadas						
VII-14 ^g	5'-CH ₃	H	2	A ^a	29,6	186-89	(E)	Prismas	75,30	76,01	5,48	5,53	5,85	6,04
								rosados						

NOTAS de la Tabla 5

^a Las distintas posiciones de los anillos bencénicos se han numerado de la forma:



^b p.f. Bibliografía = 228°C⁽¹⁰⁵⁾

^c p.f. Bibliografía = 268°C⁽¹⁰⁶⁾

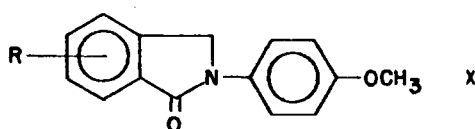
^d E = etanol; E-A = etanol-agua (9:1); B = n-butanol; M = metanol

^e Producto purificado por cromatografía en columna de silica gel (diámetro de partícula 0,063 - 0,200 mm), empleando como eluyente el sistema benceno/acetato de etilo (6:4)

^f Este compuesto presenta una pequeña impureza en cromatografía en capa fina

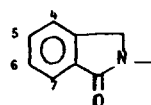
^g Aún siendo la estructura probable, queda indeterminada, pudiendo encontrarse el grupo metilo en la posición 6'.

Tabla 6



Comp.	R ^a	Método obtención	Rto. (%)	p. f. (°C)	(Disolv. recríst.) ^d	Aspecto
X-1	H	A'	81,5	136-8 ^b	(E)	Escamas blancas
X-2	4-CH ₃	B	34,5	124-8 ^c	(E-A)	Escamas blancas
X-3 ^e	6-CH ₃	B	10,0	180-5 descomp.	(E)	Escamas blancas

^a Las posiciones del anillo isoindólico se han numerado de la forma:



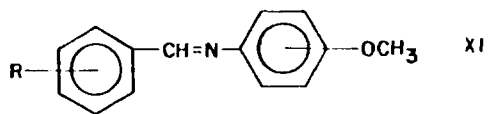
^b p. f. Bibliografía = 134°C (105)

^c p. eb. = 201°C/0,3 mmHg

^d E = etanol; E-A = etanol-agua (8:2)

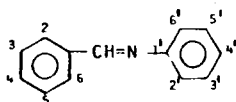
^e Este producto presenta una pequeña impureza en cromatografía en capa fina.

Tabla 7



Comp.	R ^a	Posición ^a OCH ₃	Rto. (%)	p.f. (°C)	(Disolv. crist.) ^b	p.eb. (°C/mm Hg)	Aspecto
XI-1	2-CH ₃	4'	96,9	57-60	(E)	----	Escamas amarillas
XI-2	4-CH ₃	4'	88,6	87-89 ^c	(E)	----	Agujas amarillas
XI-3	2-CH ₃	2'	64,8	66-68	(M)	129/0,35	Prismas amarillos
XI-4	4-CH ₃	2'	71,1	53-55	(M)	138/0,35	Prismas amarillos

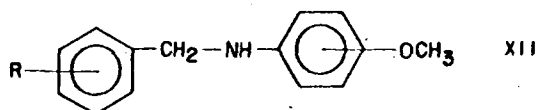
^a Las posiciones de los anillos bencénicos se han numerado de la forma:



^b E = etanol; M = metanol

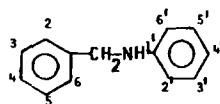
^c p.f. Bibliografía = 87°C⁽⁹³⁾

Tabla 8



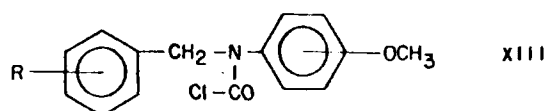
Comp.	R ^a	Posición ^a OCH ₃	Rto. (%)	p.f. (°C) (Disolv. recríst.) ^b	p.eb. (°C/mm Hg)	Aspecto
XII-1	2-CH ₃	4'	100	---	---	Aceite amarillo claro
XII-2	4-CH ₃	4'	88,5	69-71 (E-A)	---	Escamas blancas
XII-3	2-CH ₃	2'	97,8	41-43 (E)	143/0,5	Agujas grises
XII-4	4-CH ₃	2'	59,2	---	132/0,2	Agujas blancas

^a Las posiciones de los anillos bencénicos se han numerado de la forma:



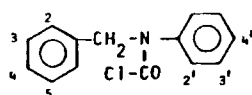
^b E = etanol; E-A = etanol-agua (8:2)

Tabla 9



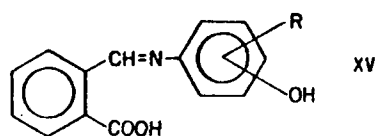
Comp.	R ^a	Posición ^a OCH ₃	Rto. (%)	p.f. (°C)	(Disolv. recrist.) ^b	p. eb. (°C/mm Hg)	Aspecto
XIII-1	2-CH ₂	4'	86,5	---		163/0,4	Líquido amarillo claro
XIII-2	4-CH ₃	4'	54,5	---		149/0,1	Líquido incolore
XIII-3	2-CH ₃	2'	75,7	69-71	(E)	145/0,25	Prismas blancos
XIII-4	4-CH ₃	2'	79,2	88-90	(E)	---	Prismas blancos

^a Las posiciones de los anillos bencénicos se han numerado de la forma:



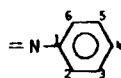
^b E = etanol

Tabla 10



Comp.	R ^a	Posición ^a OH	Rto. (%)	p. f. (°C)	(Disolv. recrist.) ^b	Aspecto
XV-1	H	4	98,1	187-9 descomp.	(E-A)	Agujas amarillas
XV-2	5-Cl	2	64,2	205-8	(E)	Prismas grises
XV-3	3-Cl	4	92,7	205-10	(H)	Agujas amarillas
XV-4	2-CH ₃	4	84,9	194-7 descomp.	(E)	Agujas naranjas
XV-5	4-CH ₃	2	70,8	174-8,5	(E)	Prismas naranjas
XV-6	5-CH ₃	2	81,8	181-4	(E)	Agujas verdes
XV-7	3,5-Cl ₂	4	69,1	214-6 descomp.	(E-A)	Agujas amarillas

^a Las posiciones del 2° anillo bencénico se han numerado de la forma:



^b E = etanol; E-A = etanol-agua (9:1);
H = metanol

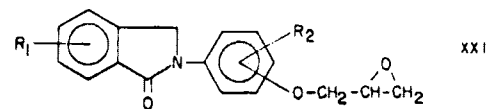
III.3.- Síntesis de 2-[(2,3-Epoxipropoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas sustituidas (XXI):

Procedimiento general. (Reacción 10).

A una disolución 2M de KOH en etanol, colocada en un matraz provisto de refrigerante de reflujo y motor de agitación magnético con manta de calefacción, se le adiciona, por este orden, 1 mol del derivado fenólico correspondiente (VII), 10 moles de epiclorhidrina y KI como catalizador (10%). La mezcla se calienta suavemente al principio hasta que tiene lugar una fuerte reacción exotérmica con reflujo espontáneo, que se mantiene con buena agitación durante 3 horas. Al cabo de dicho tiempo, se filtra en caliente el KCl formado, se lava repetidas veces con etanol a ebullición y se evapora a presión reducida el disolvente del filtrado. El residuo resultante es disuelto en CHCl_3 y esta solución se lava sucesivamente con NaOH 10%, H_2O y se seca por último sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras filtración y eliminación a vacío del disolvente, se obtiene el producto bruto de reacción que, si es sólido, se purifica por recrystalización del disolvente apropiado. Cuando se trata de un aceite, generalmente una disolución metanólica o etanólica del mismo es pasada a través de una mezcla de carbón activo-supercel para después ser concentrada a vacío y enfriada a -10°C . De esta manera, se consigue la solidificación previa del compuesto, que posteriormente se recrystaliza del disolvente adecuado hasta punto de fusión constante.

Los productos así obtenidos, junto con sus propiedades, están reseñados en la tabla 11. Sus espectros I.R. y R.M.N. vienen dados en las páginas 150-160.

Tabla 11

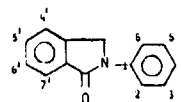


Comp.	R ₁ ^a	R ₂ ^a	Posic. cadena epoxi.	Rto. (%)	p.f. (°C)	(Disolv. recrist.) ^b	Aspecto	ANÁLISIS %					
								C		H		N	
								Calc.	Enc.	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.
XXI-1	H	H	4	60,3	164-66	(E)	Prismas blancos	72,58	72,57	5,37	5,32	4,98	5,02
XXI-2	H	H	3	61,2	109-13 ^c	(B)	Polvo blanco	72,58	72,96	5,37	5,46	4,98	5,11
XXI-3	H	H	2	34,8	82-84 ^d	(Be)	Prismas rosados	72,58	72,88	5,37	5,39	4,98	5,20
XXI-4	H	2-CH ₃	4	41,3	111-14	(E-A)	Polvo blanco	73,20	73,42	5,80	5,80	4,74	4,72
XXI-5	H	4-CH ₃	2	54,9	115-17 ^d	(M)	Polvo blanco	73,20	73,66	5,80	5,98	4,74	5,06
XXI-6	H	5-CH ₃	2	40,5	93,5-5 ^d	(M)	Agujas blancas	73,20	73,01	5,80	5,85	4,74	4,73
XXI-7	H	3,5-Cl ₂	4	67,2	165-68	(E)	Escamas blancas	---	---	--	--	--	--
XXI-8	H	5-Cl	2	46,7	121-23 ^d	(E)	Polvo blanco	64,67	59,67	4,47	4,36	4,44	4,08

sigue ...

XXI-9	H	3-Cl	4	59,1	188-89	(E)	Polvo blanco	64,67	62,74	4,47	4,53	4,44	3,97
XXI-10	4'-CH ₃	H	4	37,5	145-47	(E)	Agujas blancas	73,20	73,02	5,80	5,82	4,74	4,70
XXI-11	4'-CH ₃	H	2	76,9	---C. ^d	(E)	Sólido rosa que reblandece a temperatura ambiente						

^a Las posiciones de los dos anillos bencénicos se han numerado de la forma siguiente:



^b E = etanol; B = n-butanol; Be = benceno; E-A = etanol-agua (9:1)
M = metanol

^c Compuesto ligeramente impuro por cromatografía en capa fina

^d Producto, previamente disuelto en metanol, pasado a través de carbón activo - supercel.

III.4.- Síntesis de los clorhidratos de 2-[(2-Hidroxi-3-(alquilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-onas sustituidas (II):

Procedimiento general. (Reacción 11).

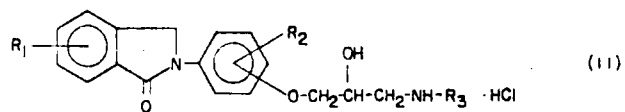
Una disolución metanólica constituida por el correspondiente 2,3-epoxipropano (XXI) y un exceso de Terc-butilo o isopropilamina (25 moles/mol de epóxido), se calienta a ebullición durante 3 horas en un matraz provisto de refrigerante de reflujo y manta de calefacción. Al cabo de dicho tiempo, se evaporan el disolvente y el exceso de reactivo a presión reducida. El residuo resultante, se disuelve en CHCl_3 y esta solución se lava varias veces con H_2O , secándose finalmente sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras filtración y eliminación a vacío del disolvente, la base libre resultante, generalmente aceitosa, se convierte en el clorhidrato correspondiente, que a su vez se purifica por recristalización del disolvente apropiado hasta punto de fusión constante.

La obtención de los clorhidratos de amina se ha llevado a cabo de la siguiente manera: A una disolución metanólica de la base libre, enfriada exteriormente con hielo, se le adiciona otra solución de éter etílico saturado de cloruro de hidrógeno. Normalmente, de esta forma precipita el clorhidrato, que se filtra y se purifica de la forma indicada anteriormente; si no es así, se concentra a vacío la mezcla y se enfría hasta conseguir dicha cristalización.

Los productos así obtenidos, junto con sus propiedades, están reseñados en la tabla 12.

Los espectros I.R. y de R.M.N. vienen dados en las páginas 161-179.

Tabla 12

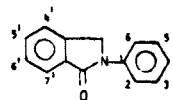


Comp.	R ₁ ^a	R ₂ ^a	Posic. ^a cadena propanó.	R ₃	Rto. (%)	p.f. (°C)	(Disolv. recrist.) ^b	Aspecto	ANÁLISIS %							
									C		H		N		Cl	
									Calc.	Enc.	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.
II-1	H	H	4	t-Bu	66,2	225-7	(E)	Prismas blancos	64,52	64,35	6,96	6,78	7,17	6,91	9,07	9,39
II-2	H	H	4	i-Pr	63,0	233-4	(E)	Prismas blancos	63,74	63,68	6,69	6,60	7,43	7,20	9,41	9,64
II-3	H	H	3	t-Bu	68,5	195-7	(E)	Agujas blancas	64,52	64,24	6,96	7,20	7,17	7,25	9,07	9,06
II-4	H	H	3	i-Pr	37,8	223-5	(E-E)	Agujas incolores	63,74	63,59	6,69	6,89	7,43	7,27	9,41	9,60
II-5	H	H	2	t-Bu	96,6	236-8	(B)	Polvo blanco	64,52	64,37	6,96	6,94	7,17	7,06	9,07	9,12
II-6	H	H	2	i-Pr	52,1	179-81	(E)	Prismas blancos	63,74	63,68	6,69	6,68	7,43	7,54	9,41	9,66
II-7	H	4-CH ₃	2	t-Bu	77,2	240-2 descomp.	(E)	Escamas blancas	65,26	65,00	7,22	7,09	6,92	6,64	8,76	8,88
II-8	H	4-CH ₃	2	i-Pr	84,9	182,5-5 descomp.	(P)	Polvo blanco	64,52	64,42	6,96	7,13	7,17	7,23	9,07	9,33
II-9	H	2-CH ₃	4	t-Bu	70,8	128,5-30	(E)	Polvo blanco	65,26	65,36	7,22	7,32	6,92	6,70	8,76	8,52

sigue ...

11-10	H	2-CH ₃	4	i-Pr	61,7	116-21 (B) descomp.	Agujas blancas	64,52	64,37	6,96	6,98	7,17	6,86	9,07	8,26
11-11	H	5-CH ₂	2	t-Bu	44,5	221-2,5 ^c descomp.	(E-E) Polvo blanco	65,26	65,06	7,22	7,06	6,92	6,76	8,76	9,02
11-12	H	5-Cl	2	t-Bu	67,5	218,5-21 (E-E)	Polvo blanco	59,30	59,06	6,16	6,22	6,59	6,53	16,67	16,88
11-13	H	5-Cl	2	i-Pr	34,9	152-7 ^c descomp.	(E) Prismas ^d blancos	58,40	58,34	5,88	5,81	6,81	6,52	17,24	17,03
11-14	H	3,5-Cl ₂	4	t-Bu	59,7	224-8 descomp.	(E) Polvo ^e blanco	54,86	54,97	5,48	5,27	6,09	5,70	23,13	22,73
11-15	H	3,5-Cl ₂	4	i-Pr	67,0	244-6 descomp.	(E) Polvo blanco	53,89	53,69	5,20	5,11	6,28	5,98	23,86	23,48
11-16	4'-CH ₃	H	4	t-Bu	21,5	226-8 descomp.	(E) Polvo blanco	65,26	64,95	7,22	7,14	6,92	6,62	8,76	9,11
11-17	4'-CH ₃	H	4	i-Pr	74,1	232-5 (E-E)	Polvo blanco	64,52	64,68	6,96	7,07	7,17	7,24	9,07	8,90
11-18	4'-CH ₃	H	2	t-Bu	71,8	186-9 (E-E)	Agujas blancas	65,26	65,08	7,22	6,94	6,92	6,73	8,76	9,03
11-19	4'-CH ₃	H	2	i-Pr	70,6	205-7 ^c (B)	Polvo blanco	64,52	64,30	6,96	7,06	7,17	7,08	9,07	9,38

^a Las posiciones de los dos anillos bencénicos se han numerado de la siguiente forma:



^b E = etanol; E-E = etanol-éter (8:2); B = n-butanol;
P = iso-propanol

^c Producto previamente disuelto en metanol, pasado a través de carbón activo-supercel

^d Compuesto higroscópico

^e Este clorhidrato fue obtenido mediante paso de corriente de HCl gaseoso a través de una solución clorofórmica de la base libre.

Síntesis del Iodhidrato de 2-[4-(2-hidroxi-3-(terc-butil
metilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona.
(II-19A).

Una mezcla constituida por 10 grs. (0,03 moles) del 2-[4-(2-hidroxi-3-(terc-butilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (base libre del compuesto II-1) junto con 33 ml (75,13 grs.; 0,53 moles) de CH_3I en 50 ml de acetona y 20 ml de metanol, se agita a temperatura ambiente durante 17 horas.- Al cabo de dicho tiempo, se filtra el sólido precipitado y se re-cristaliza de etanol.

Se puede recuperar más cantidad de producto a partir - del filtrado anterior, por concentración y enfriamiento del mismo.

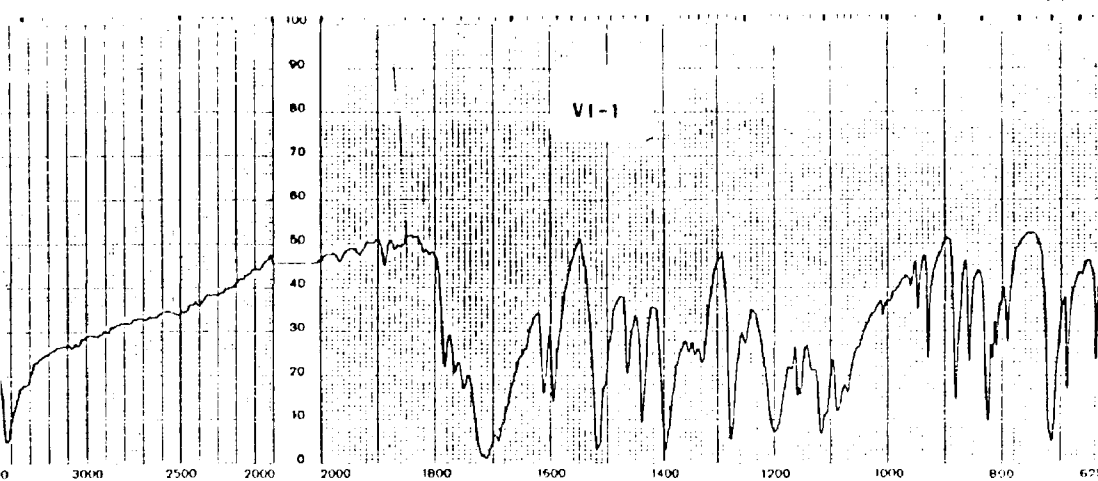
En total se obtuvieron 11,4 grs. (81,2% de rendimiento), de un sólido en forma de cristales incoloros de p.f. = $215-7^\circ\text{C}$ con des-composición.

Los espectros I.R. y de R.M.N. de este compuesto vienen dados en la página 180.

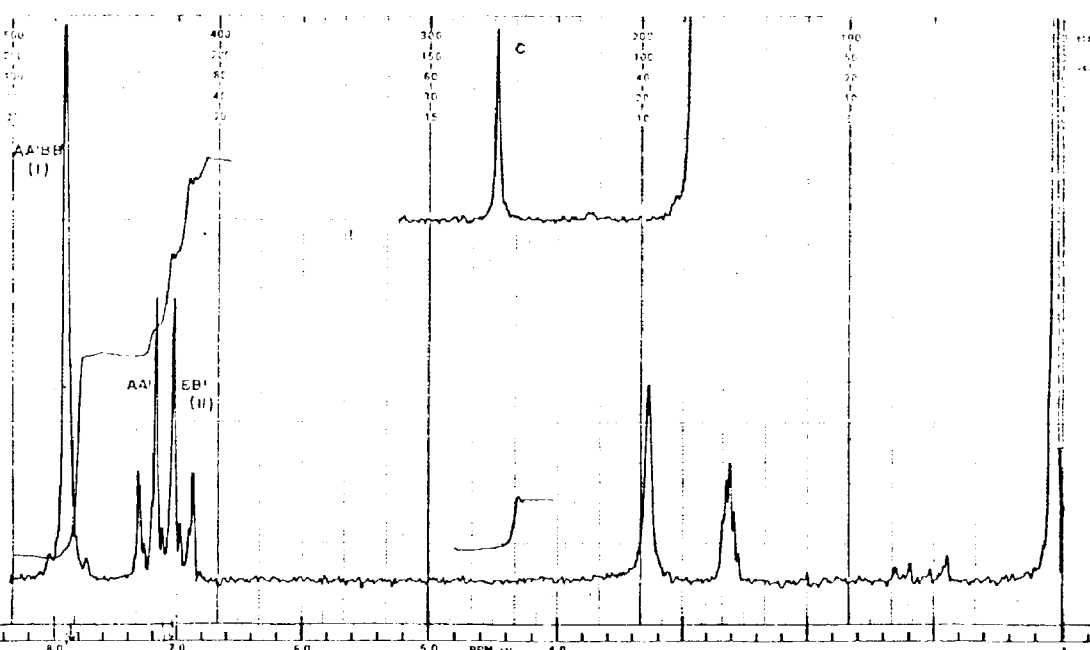
Análisis: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{IN}_2\text{O}_3$

	%C	%H	%N	%I
	53,23	5,89	5,64	25,57
Encontrado:	52,93	6,05	5,65	25,33

IV. COLECCION DE ESPECTROS
E INTERPRETACION



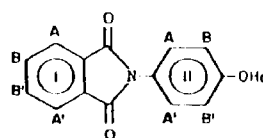
3440(v. tens. O-H), 1710(v. tens. C=O), 1520(v. tens. C=C e.e.p.),
1400 y 1210(v. tens. C-O y flex. O-H), 1125 y 1095(v. flex. C-H e.
e.p.), 830 y 720(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



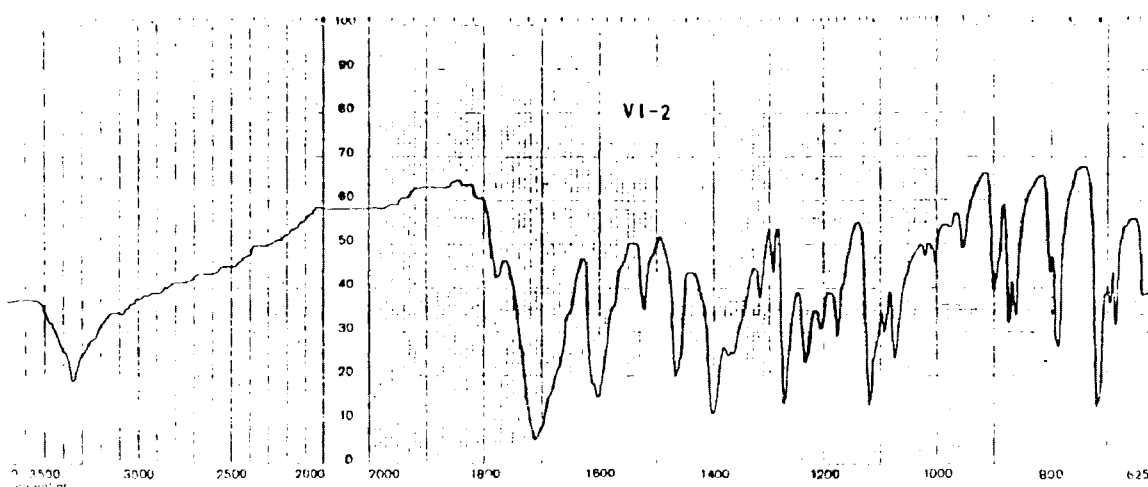
PERCENTAGE
CIRCUIT AMPLITUDE
SIGNAL AMPLITUDE
SCANNING RATE (PSI)
500
7 x 10
54

MANUAL
SWEEP TIME (SEC)
SWEEP WIDTH (Hz)
FILTER
RF POWER LEVEL

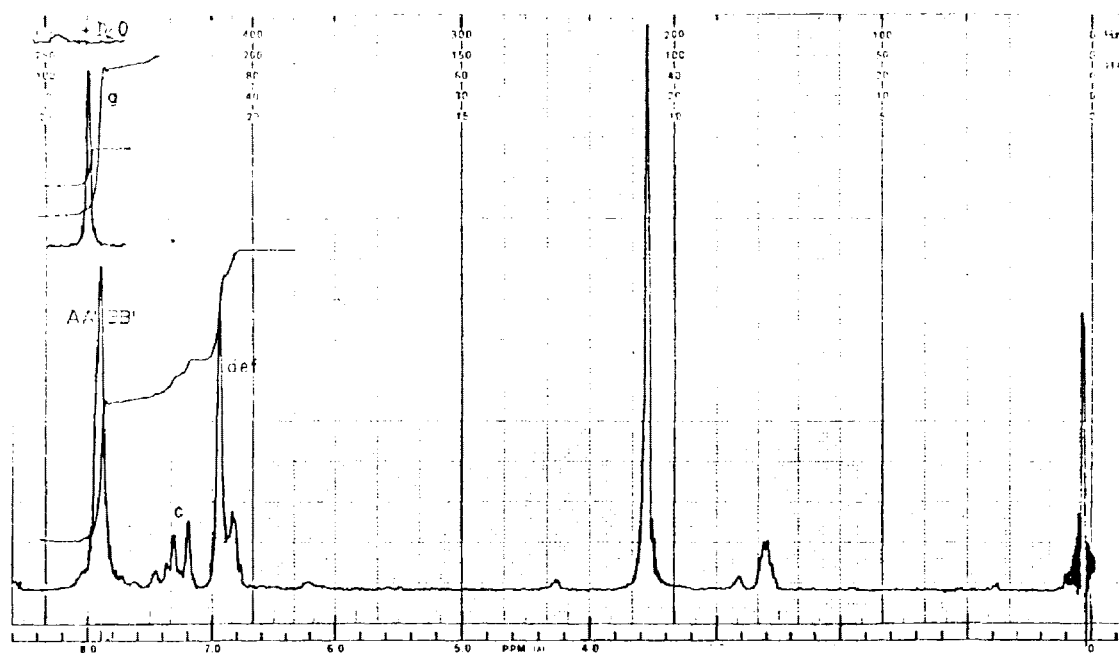
AUTO
(250)
(508)
(3)
(05)
SAMPLE
VI-1
SOLVENT:
DMSO-d6
OPERATOR



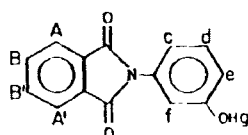
DATE

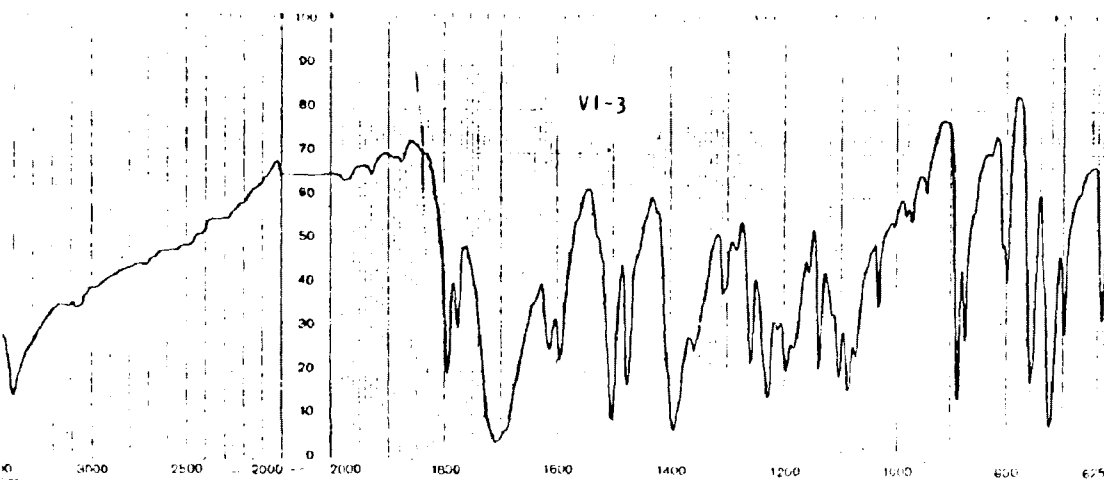


3350(v. tens. O-H), 1710(v. tens. C=O), 1600(v. tens. C=C e.e.p.),
1400 y 1270(v. tens. C-O y flex. O-H), 1120(v. flex. C-H e.e.p.),
790 y 720(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

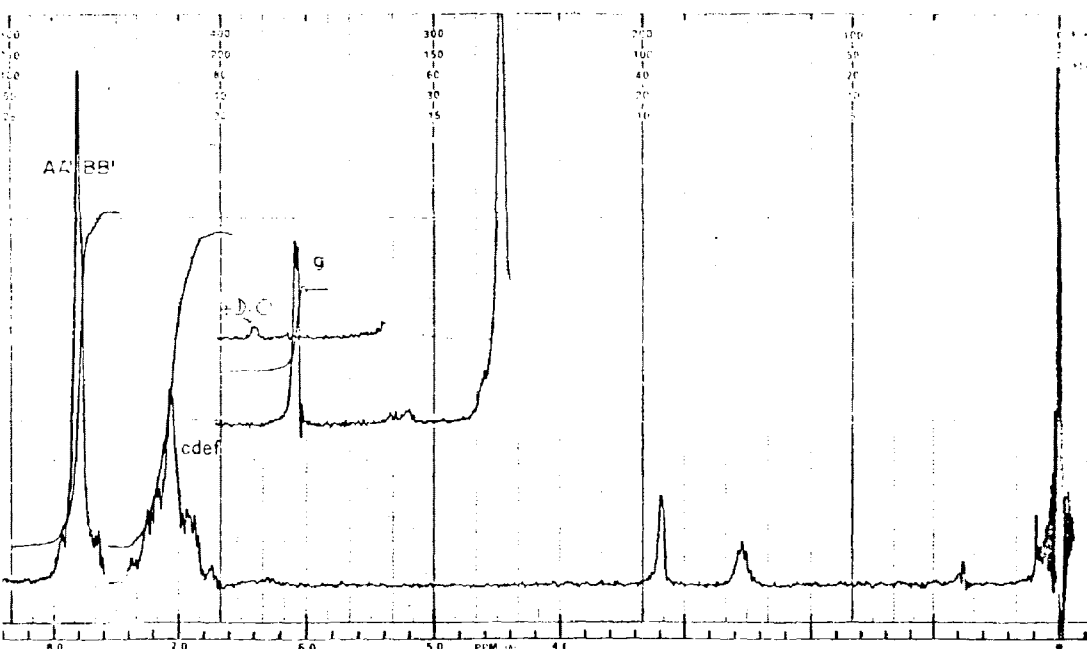


SWEEP OFFSET(Hz) 100
SPECTRUM AMPLITUDE 25-10
INTEGRAL AMPLITUDE 6
SPINNING RATE(RPS) 46
MANUAL
SWEEP TIME(SEC) 1.33
SWEEP WIDTH(Hz) 1000
FILTER 0.1
RF POWER LEVEL
DATE 3-11-77
AUTO X SAMPLE
(250)
VI-2
(500)
(3)
SOLVENT
CDCl₃ +
DMSO-d₆
OPERATOR





3400(v. tens. O-H), 3070(v. tens. C-H arom.), 1710(v. tens. C=O),
1590 y 1500(v. tens. C=C e.e.p.), 1395 y 1230(v. tens. C-O y flex.
O-H), 1030(v. flex. C-H e.e.p.), 760 y 720(v. flex. C-H f.d.p.) -
cm⁻¹.



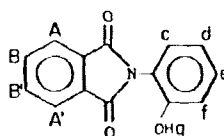
DATE 10-17-77

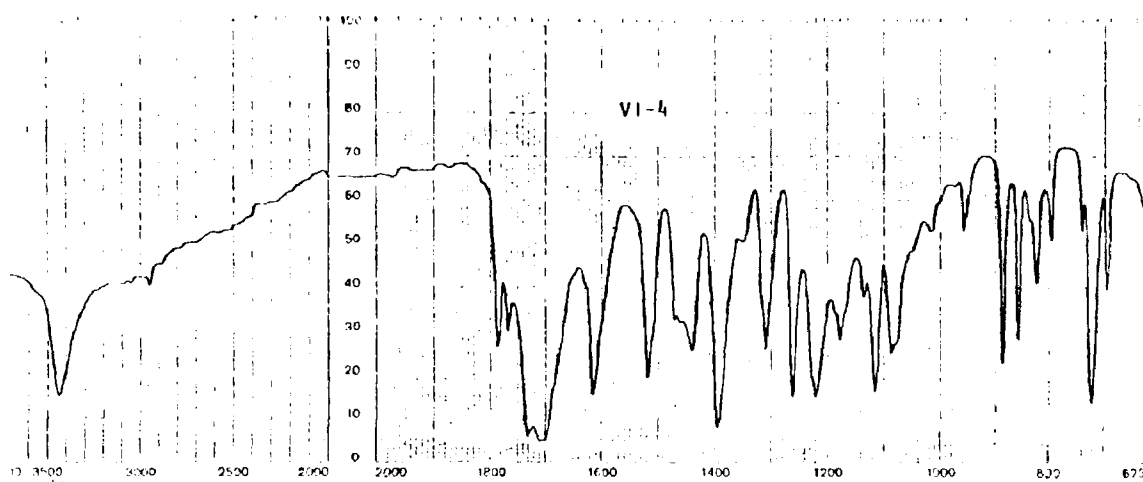
EP DRY SETTING 300
 STIM AMPLITUDE 4.10
 GRAL AMPLITUDE 10
 SWEEP RATE(RPS) 45

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) X
 SWEEP WIDTH(MHz) X
 FILTER X
 RF POWER LEVEL 0.06

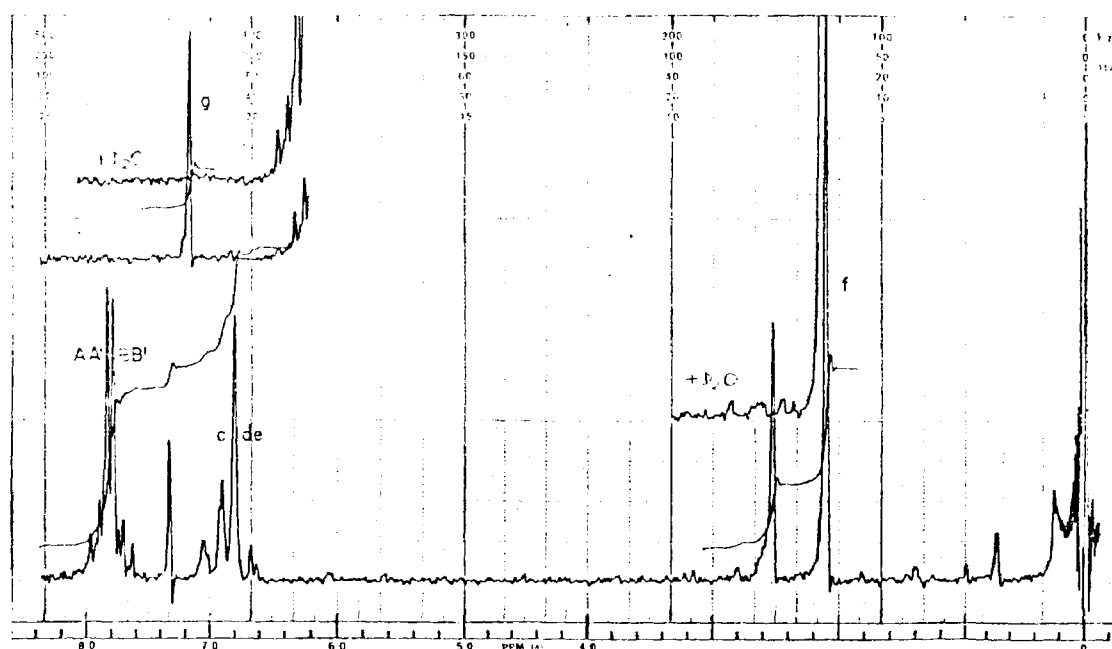
AUTO
 (1250)
 (1500)
 (2)
 (05)

SAMPLE VI-3
 SOLVENT CDCl₃
 JMSO-d₆
 OPERATOR

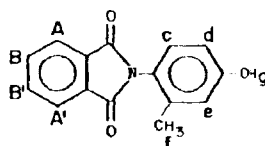


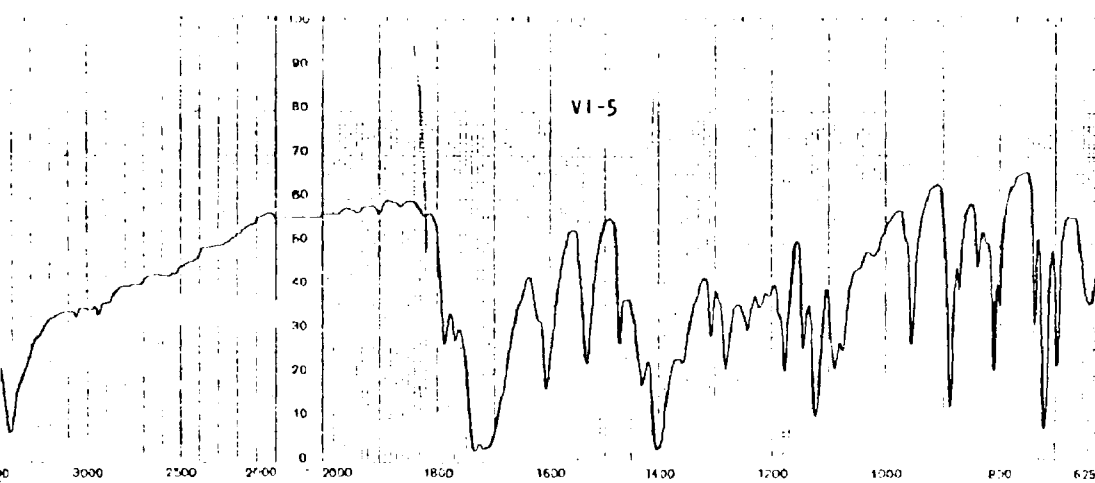


3440(v. tens. O-H), 2950(v. tens. C-H alif.), 1730(v. tens. C=O a sim.), 1700(v. tens. C=O sim.), 1615 y 1520(v. tens. C-O y flex.-C-H), 1115(v. flex. C-H e.e.p.), 835, 855 y 720(v. flex. C-H f.d.p) cm^{-1} .

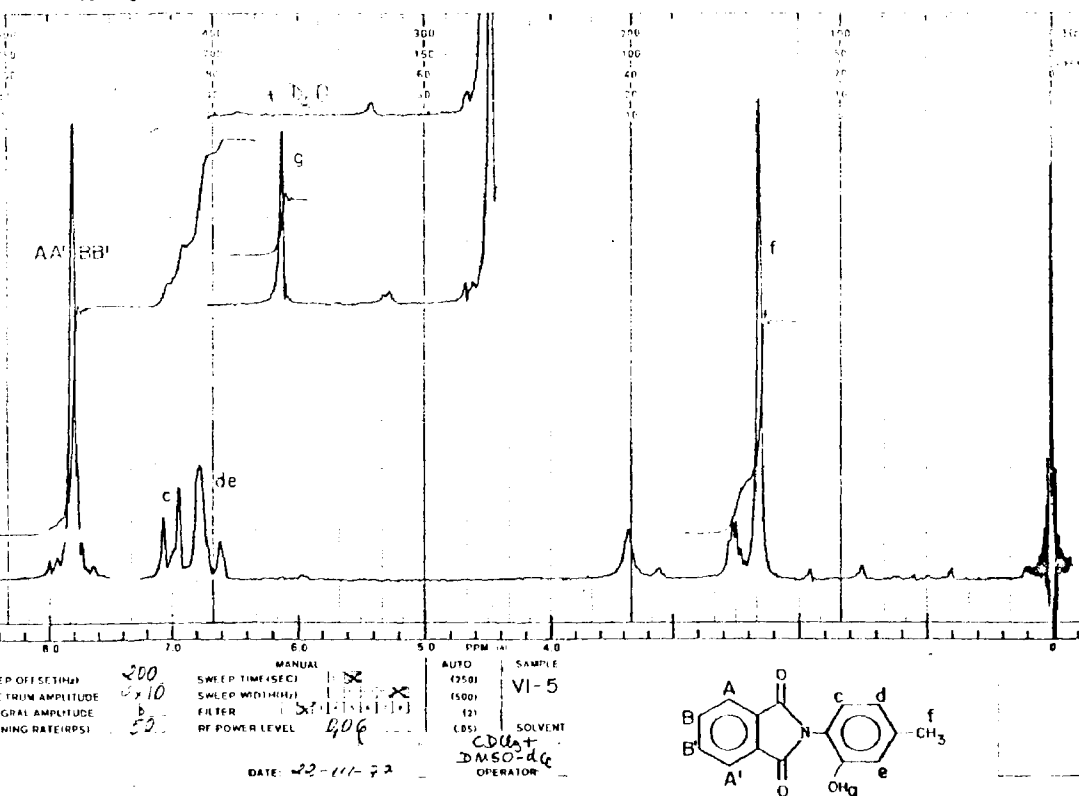


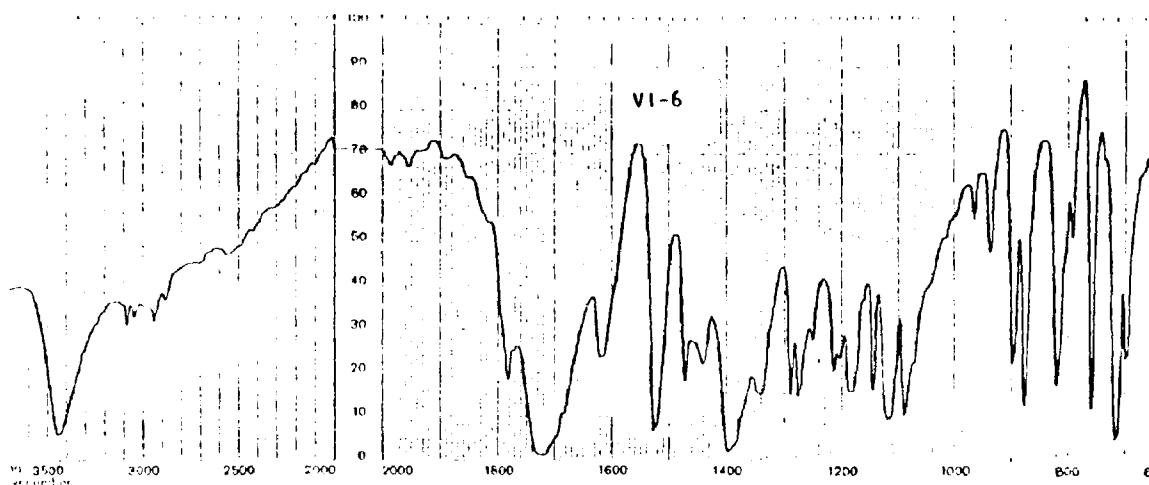
SWEEP OFFSET(H) 100
SPECTRUM AMPLITUDE 1x100
INTEGRAL AMPLITUDE 10
SPINNING RATE(RPS) 46
MANUAL
SWEEP TIME(SEC) ☒ ☒
SWEEP WIDTH(HZ) ☒ ☒
FILTER ☒ ☒
RF POWER LEVEL: (1)
SAMPLE VI-4
AUTO (250)
(1500)
(10)
SOLVENT: CDCl₃ + DMSO-d₆
DATE 4-III-77
OPERATOR



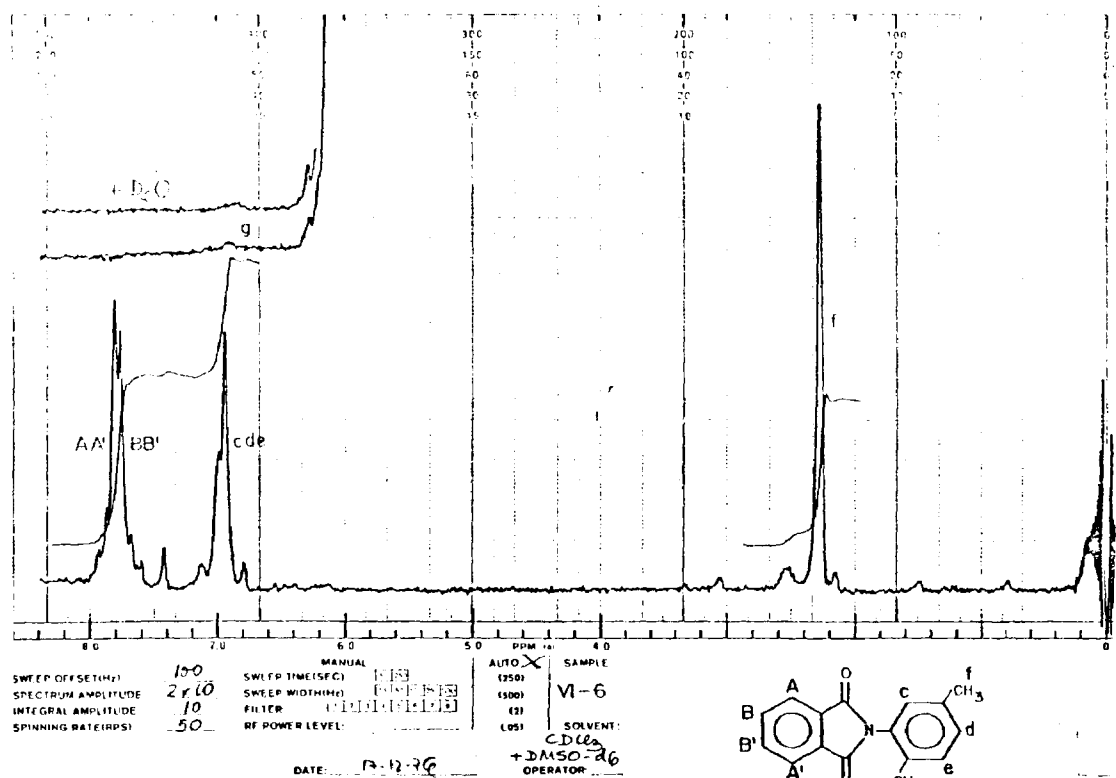


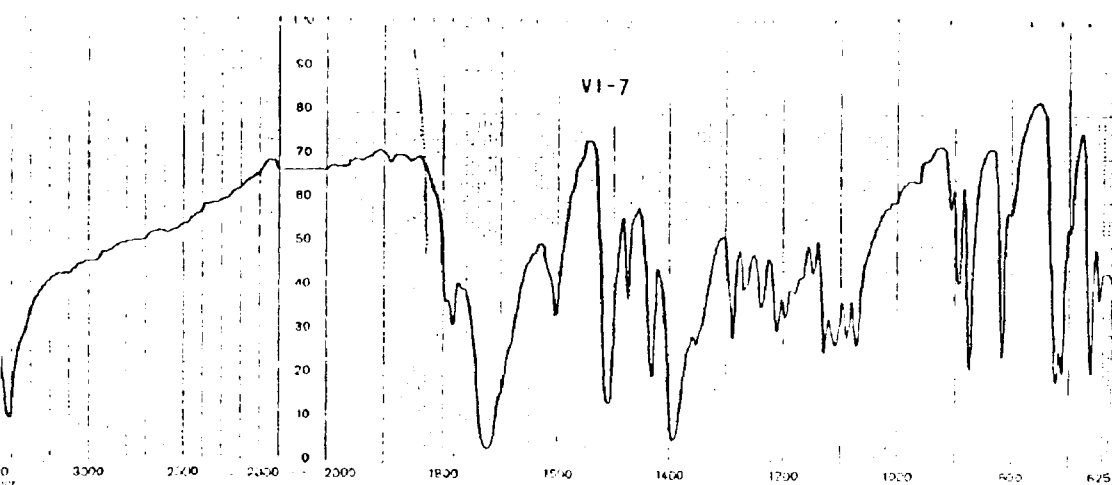
3410(v. tens. O-H), 3060(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 1735(v. tens. C=O asim.), 1710(v. tens. C=O sim.), 1610 y 1530(v. tens. C=C e.e.p.), 1400 y 1150(v. tens. C-O y flex. O-H), 1120(v. flex. C-H e.e.p.), 890, 810 y 720(v. flex. C-H f.d.p.) - cm^{-1} .



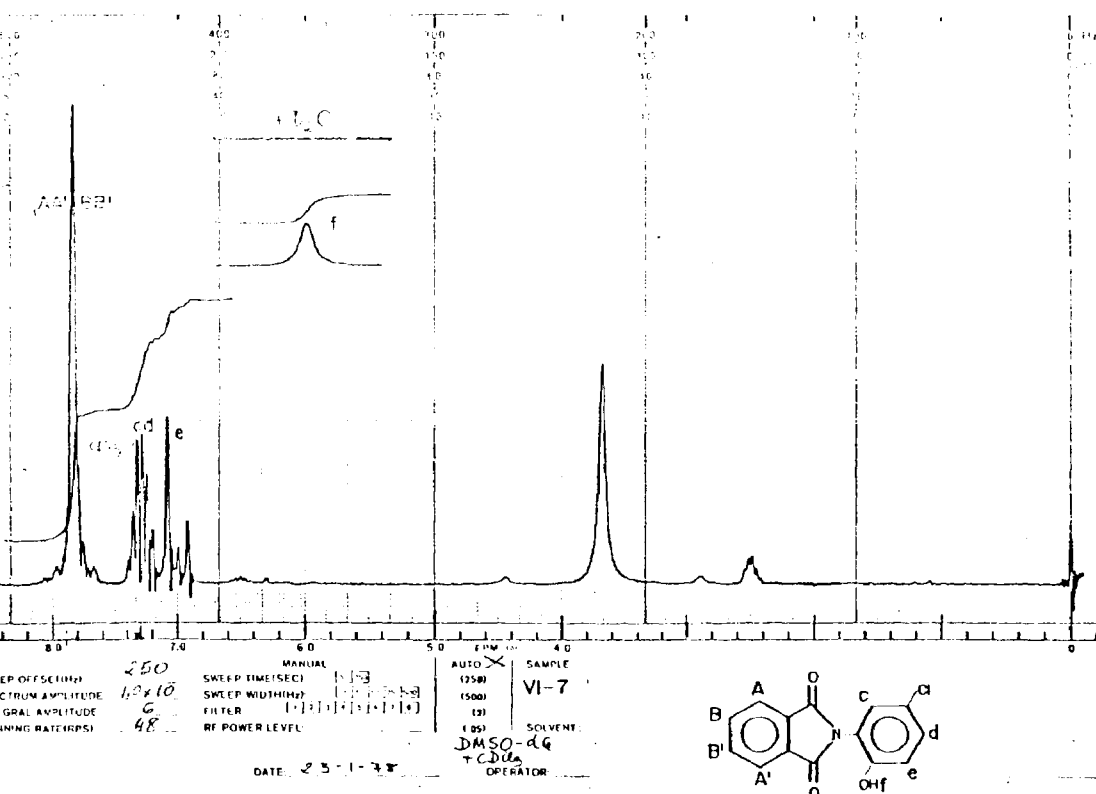


3440(v. tens. O-H), 3080 y 3040(v. tens. C-H arom.), 2940 y 2880-(v. tens. C-H alif.), 1720(v. tens. C=O), 1620 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1595(v. tens. C-O y flex. O-H), 1115 y 1090(v. flex.-C-H e.e.p.), 880, 820 y 720(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

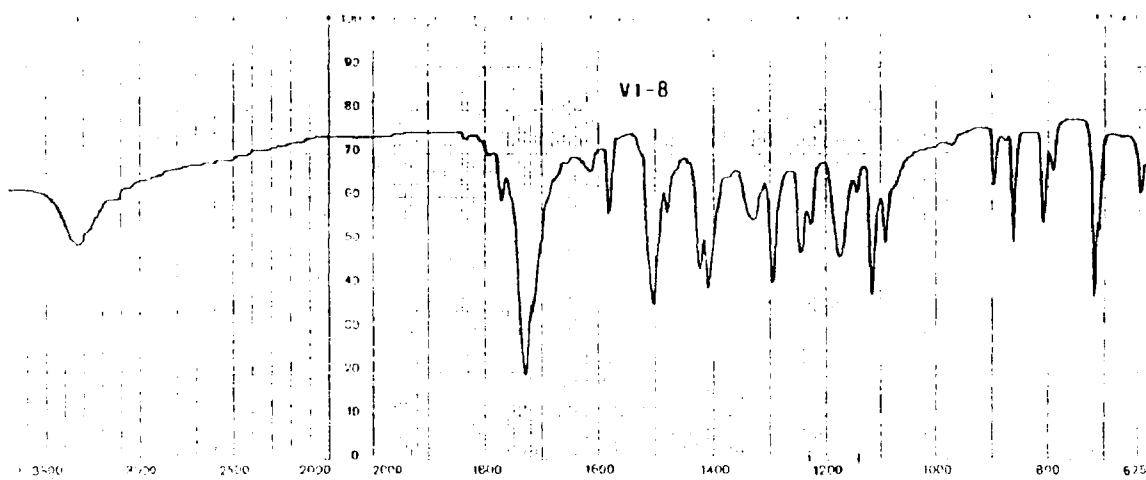




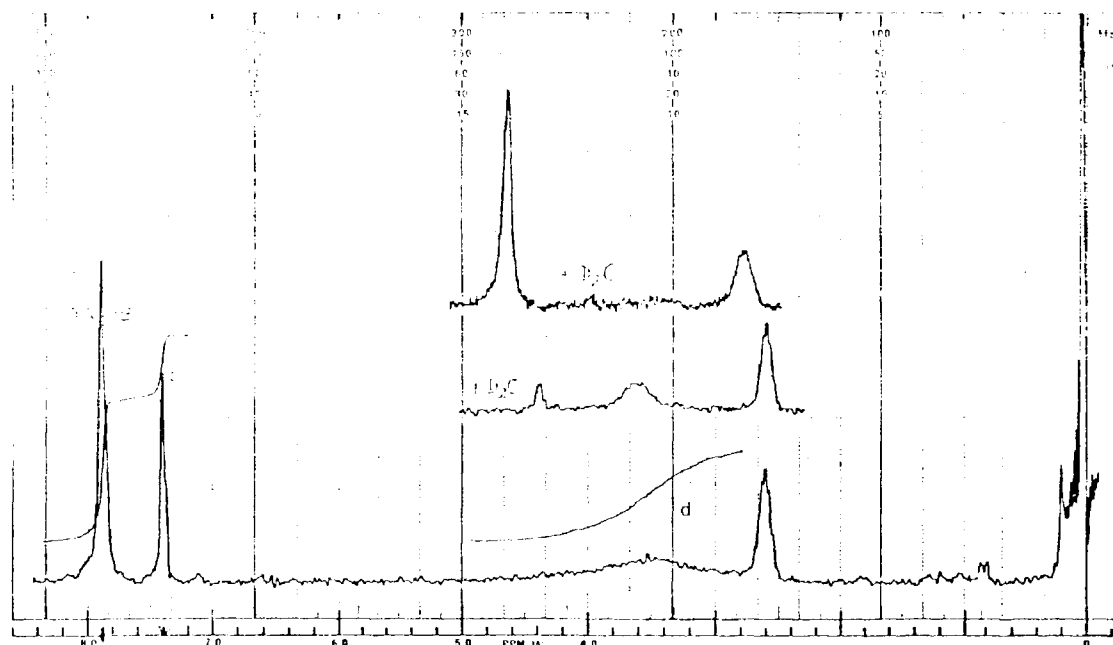
3420(v. tens. O-H), 1720(v. tens. C=O), 1605 y 1510(v. tens. C-C-arom. e.e.p.), 1390(v. tens. C-O y flex. O-H), 1110 y 1090(v. flex. C-H e.e.p.), 820 y 720(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



-104-



3330(v. tens. O-H), 1730(v. tens. C=O), 1530 y 1500(v. tens. C-C e.e.p.), 1410(v. tens. C-O y flex. O-H), 1115(v. flex. C-H e.e.p.) 860 y 720(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

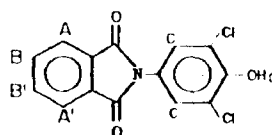


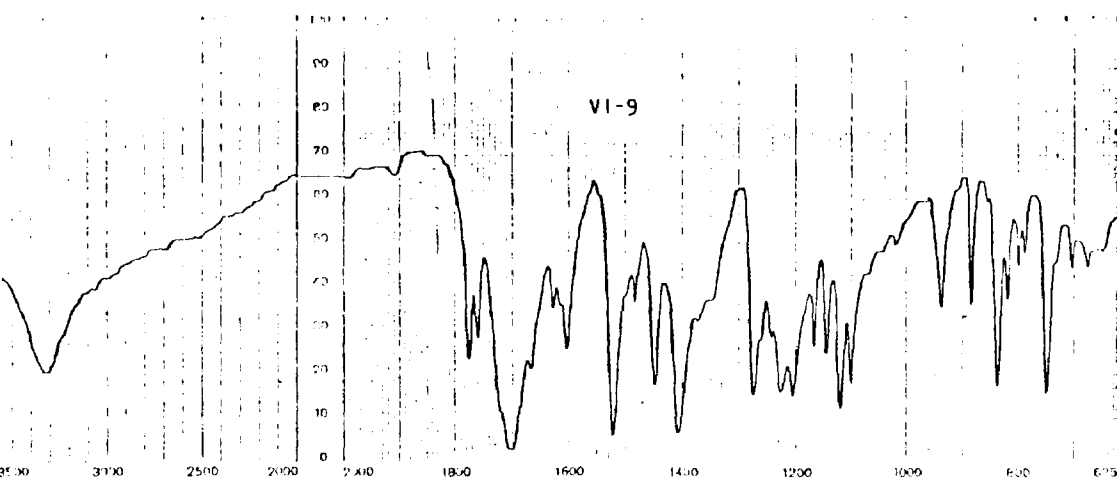
SWEEP OFFSET(M) 0
SPECTRUM AMPLITUDE 1×10
INTEGRAL AMPLITUDE 48
SPINNING RATE(RPS) 48

MANUAL
SWEEP TIME(SEC) ∞
SWEEP WIDTH(HZ) ∞
FILTER ∞
RF POWER LEVEL 0.06

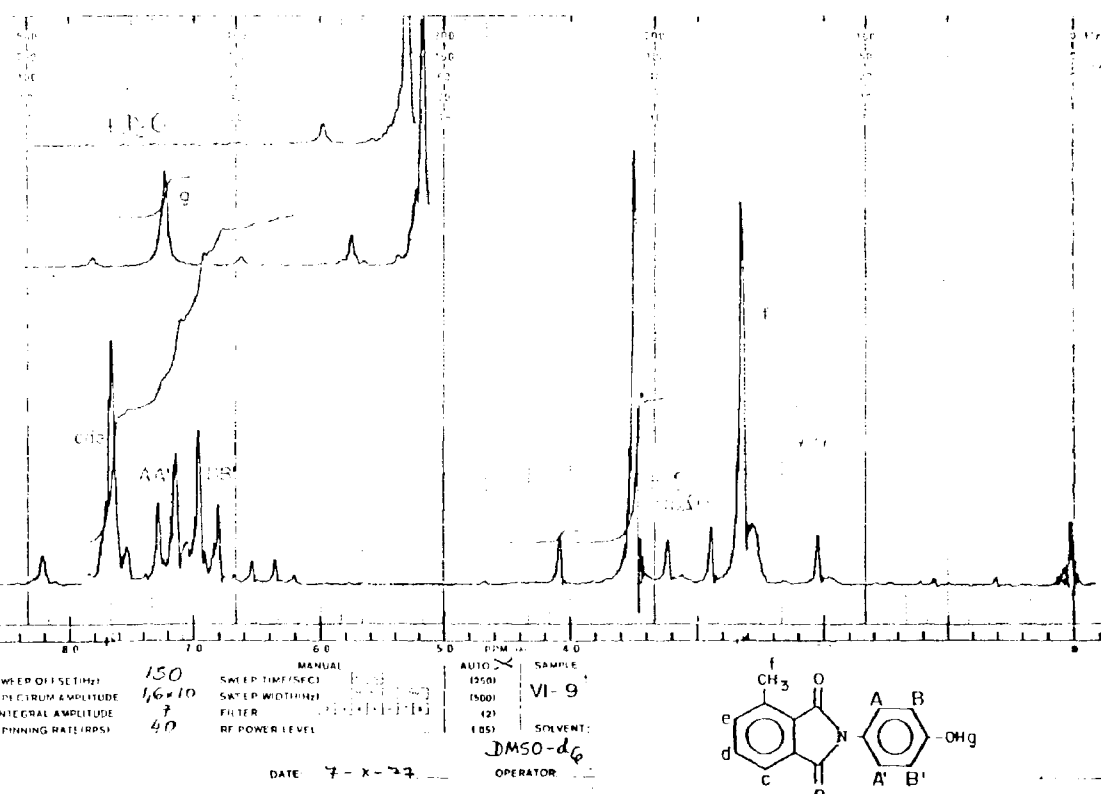
DATE 15-III-77

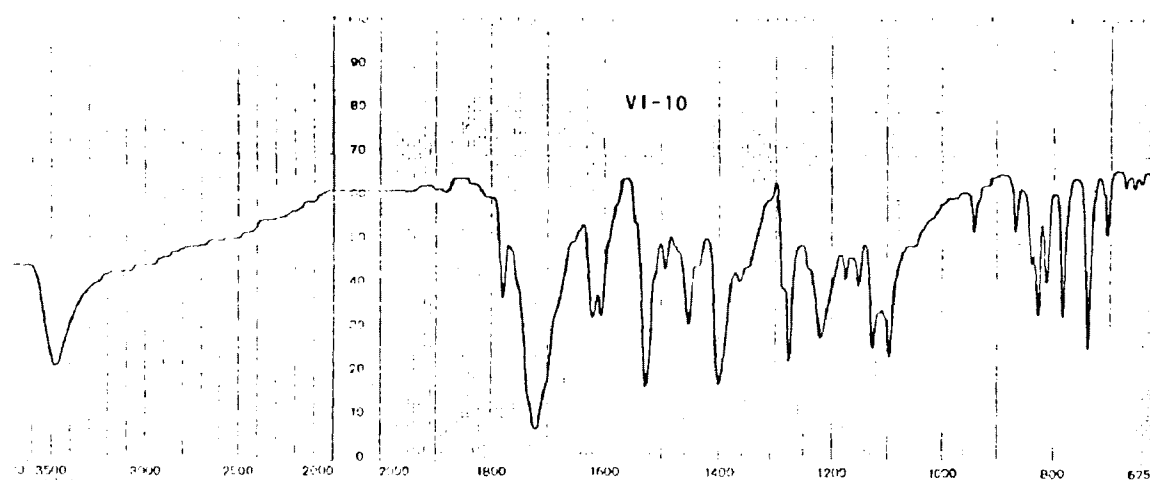
AUTO
(250)
(1500)
(2)
(05)
SAMPLE VI-8
SOLVENT DMSO- d_6
+ CDCl_3
OPERATOR



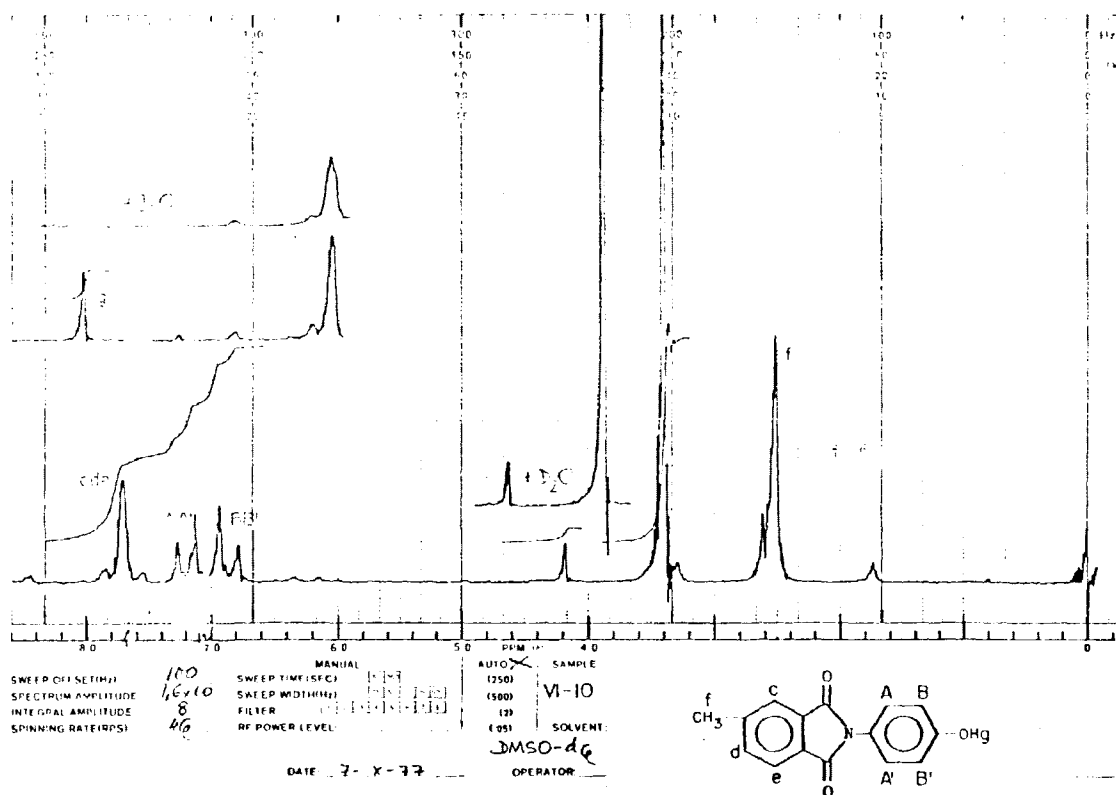


3320(v. tens. O-H), 1700(v. tens. C=O), 1600 y 1520(v. tens. C-C e.e.p.), 1410 y 1225(v. tens. C-O y flex. O-H), 1120(v. flex. C-H e.e.p.), 840 y 750(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

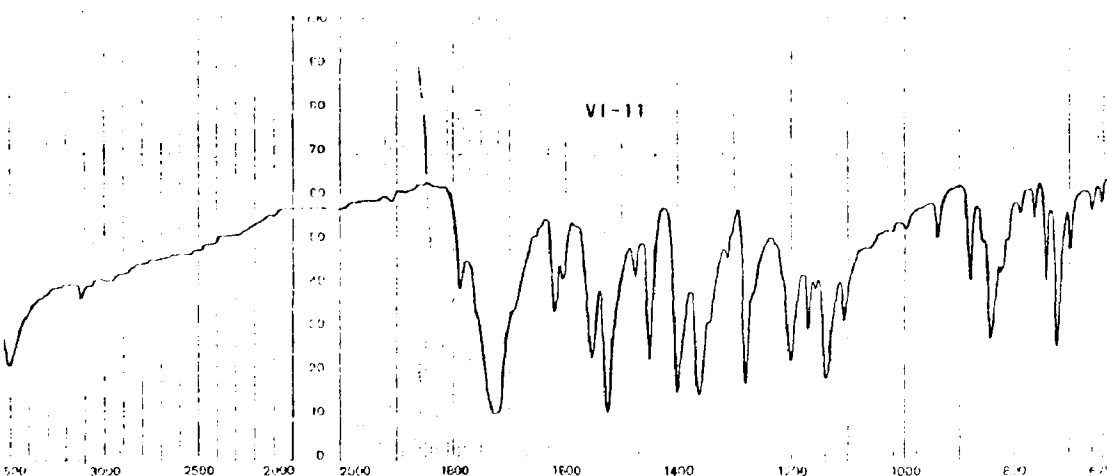




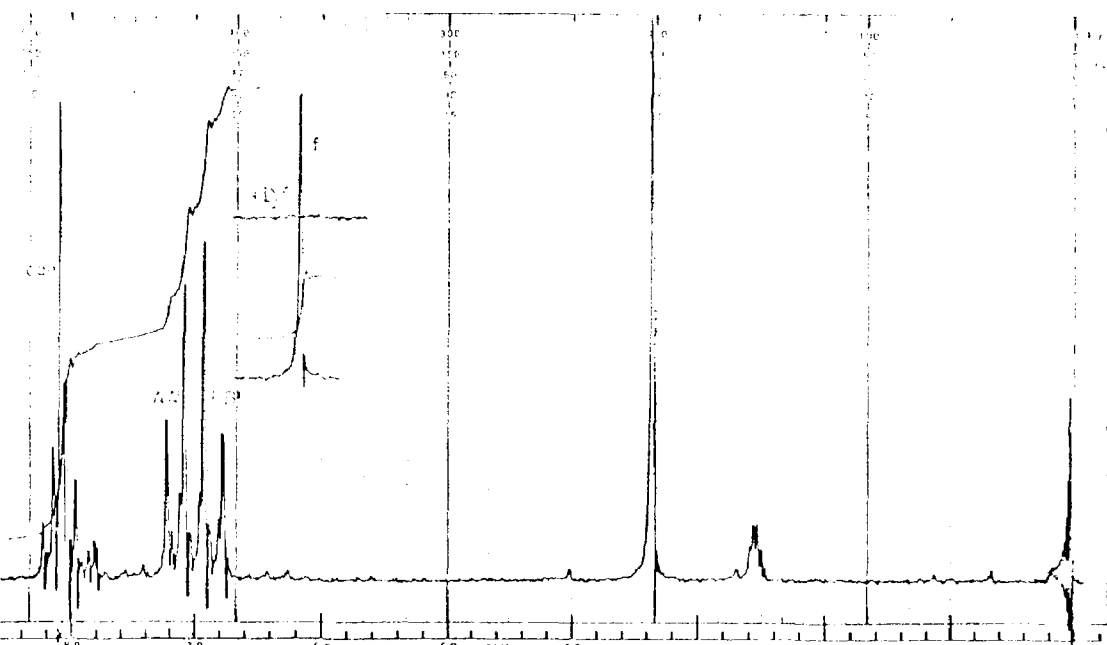
3430(v. tens. O-H), 1720(v. tens. C=O), 1605 y 1530(v. tens. C=C e.e.p.), 1400 y 1220(v. tens. C-O y flex. O-H), 1095(v. flex. C-H e.e.p.), 870, 830 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



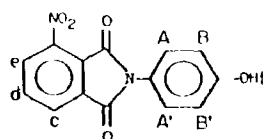
- 107 -

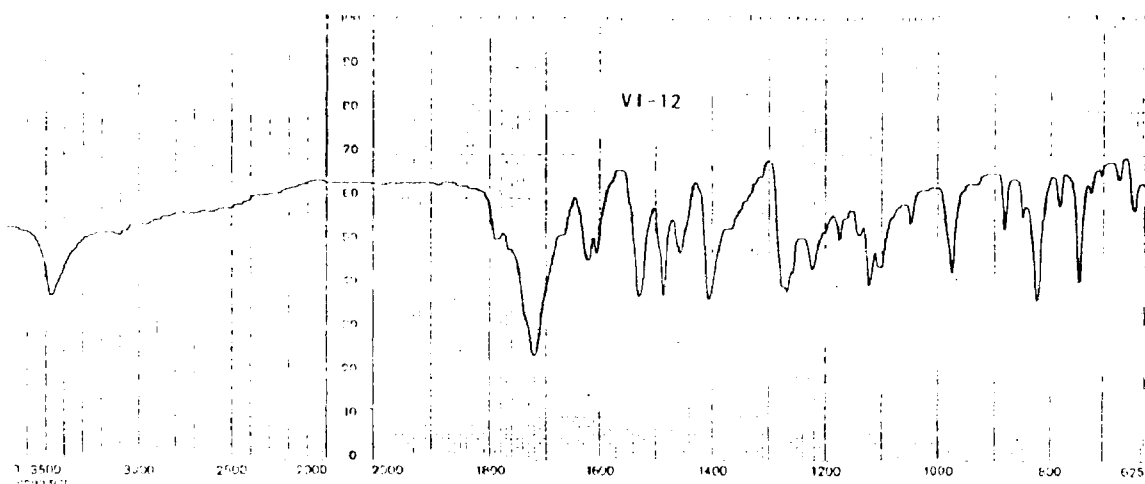


3500(v. tens. O-H), 3110(v. tens. C-H arom.), 1725(v. tens. C=O),
1620 y 1550(v. tens. C=C e.e.p.), 1525(v. tens. N-O antisim.), -
1400 y 1200(v. tens. C-O y flex. O-H), 1360(v. tens. N-O sim.), -
840 y 720(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

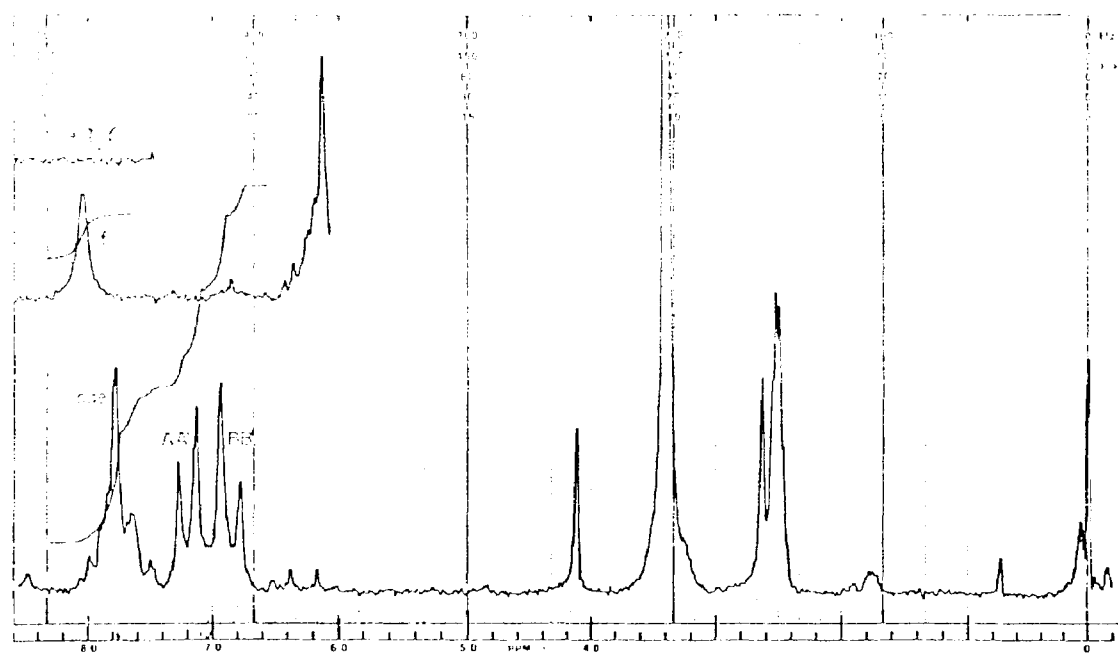


WIPER OFFSET (MM) 300
SPECTRUM AMPLITUDE 2.2 x 10
INTEGRAL AMPLITUDE 1
SPINNING RATE (RPS) 42
SWEEP TIME (SEC) 1.0
SWEEP WIDTH (MM) 1.0
FILTER 1
RF POWER LEVEL 100
DATE 12-1-77
SAMPLE VI-11
SOLVENT DMSO-d₆
OPERATOR





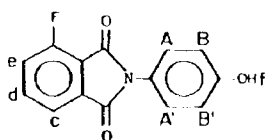
3420(v. tens. O-H), 1720(v. tens. C=O), 1620 y 1530(v. tens. C=C-e.e.p.), 1405 y 1220(v. tens. C-O y flex. O-H), 1120 y 975(v. flex. C-H e.e.p.), 820 y 750(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



SWEEP RATE (Hz/min) 100
SPECTRUM AMPLITUDE 5.0 x 10
INTEGRAL AMPLITUDE 0
SPINNING RATE (PPM) 40

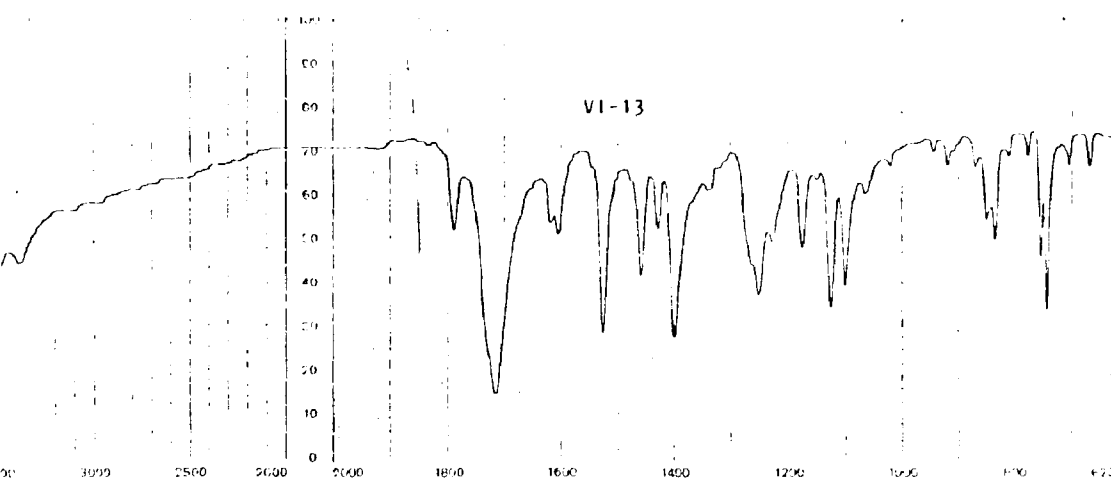
MANUAL
SWEEP TIME (SEC) 10
SWEEP WIDTH (Hz) 10
FILTER 10
RF POWER LEVEL 10

AUTO
SAMPLE VI-12
SOLVENT DMSO-d₆

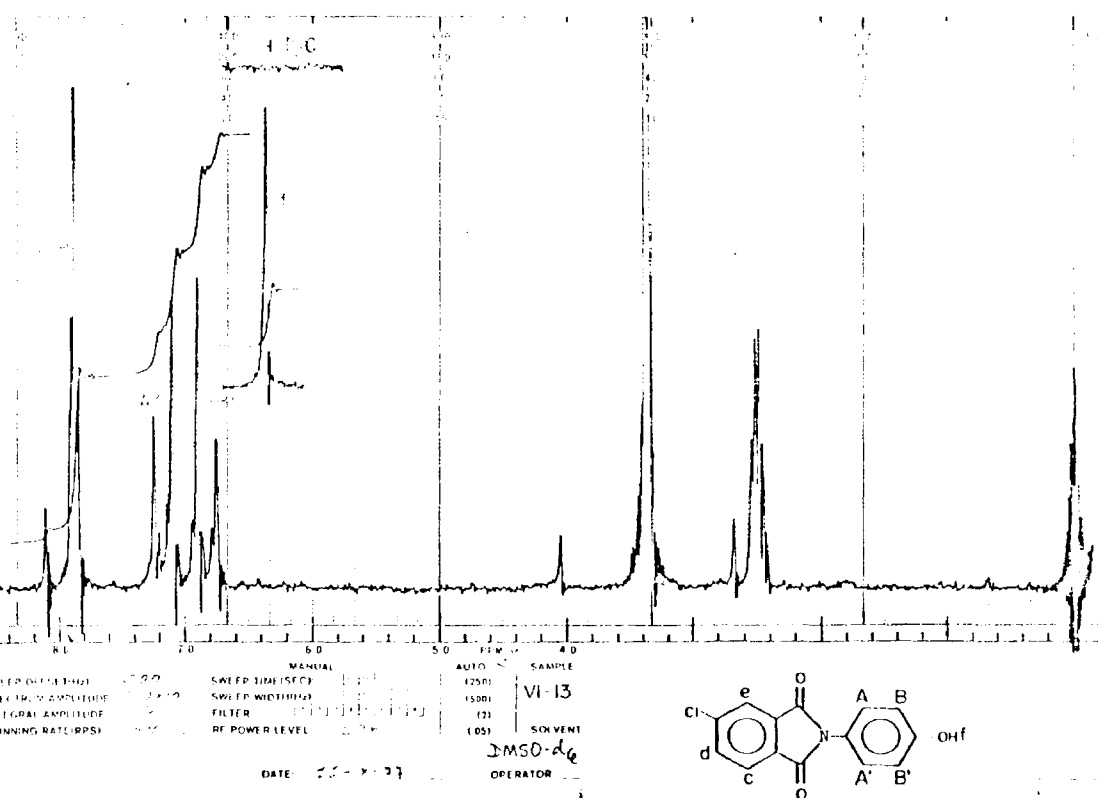


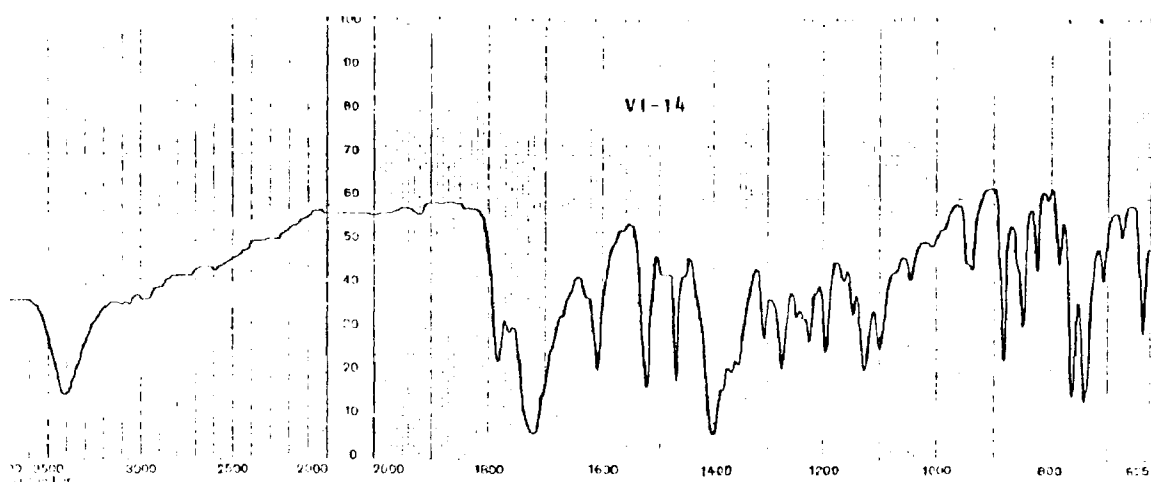
DATE 12-22-77

OPERATOR

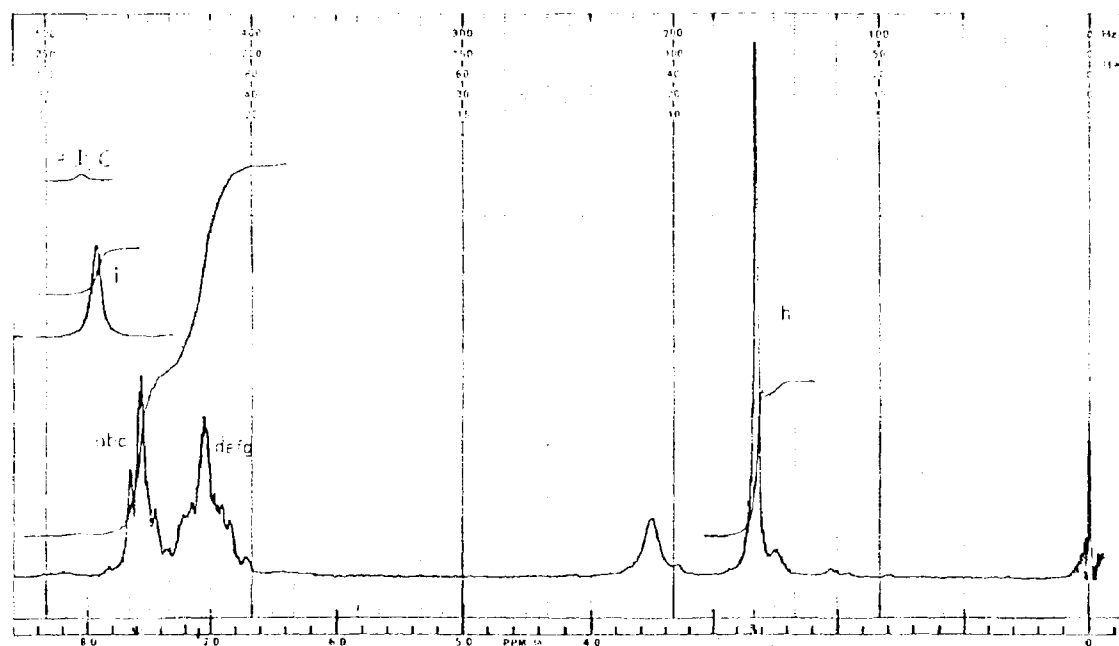


3500 y 3390(v. tens. O-H asoc.), 1715(v. tens. C=O), 1605 y 1530-
(v. tens. C-C e.e.p.), 1400 y 1175(v. tens. C-O y flex. O-H), -
1130(v. flex. C-H e.e.p.), 850, 835 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) -
cm⁻¹.





3410(v. tens. O-H), 3060(v. tens. C-H arom.), 2960(v. tens. C-H alif.), 1720(v. tens. C=O), 1610 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1400 y 1195(v. tens. C-O y flex. O-H), 1130(v. flex. C-H e.e.p.), 760- y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

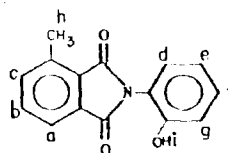


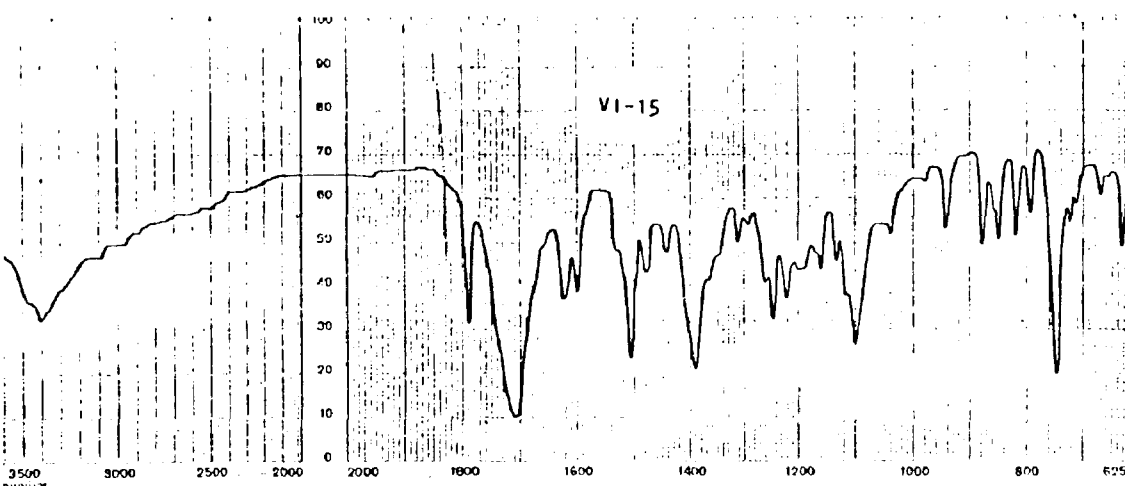
SWEEP RATE (Hz) 150
SPECTRUM AMPLITUDE 1.6x10
INTEGRAL AMPLITUDE 6.5
SPINNING RATE (RPS) 4.5

MANUAL
SWEEP TIME (SEC) 1.0
SWEEP WIDTH (Hz) 1.0
FILTER 1.0
RF POWER LEVEL 1.0

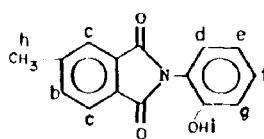
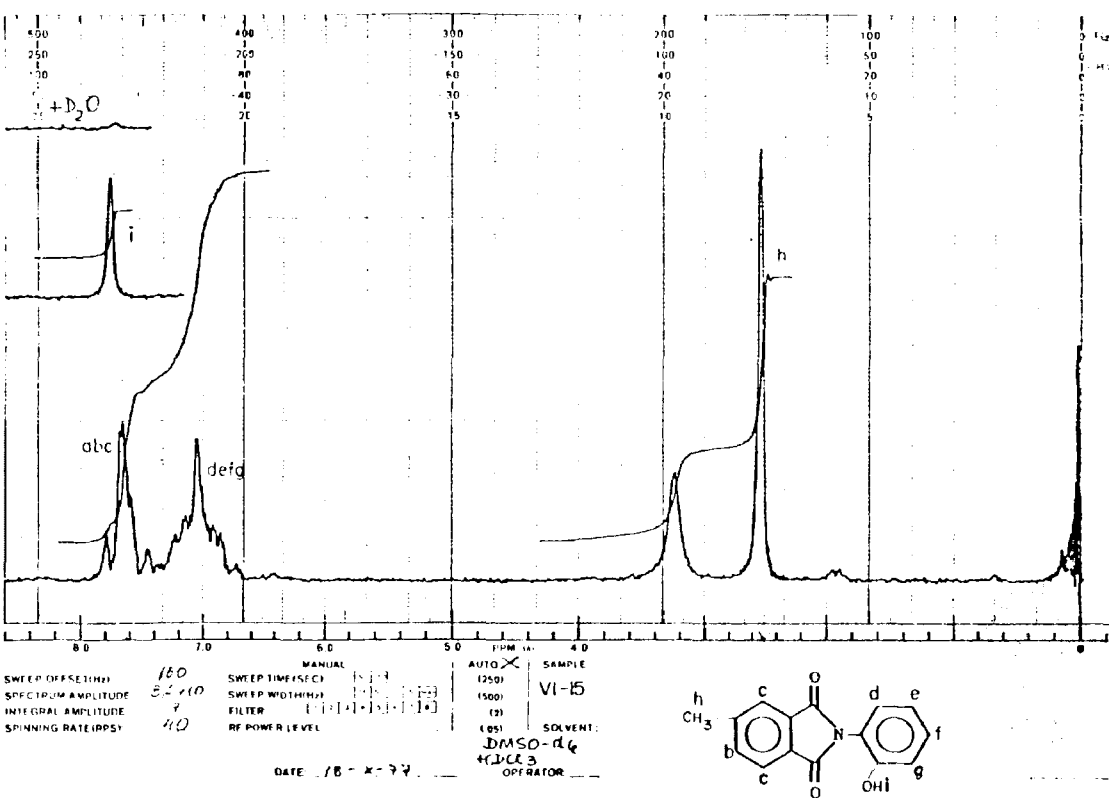
AUTO 1.0
SAMPLE VI-14
SOLVENT DMSO-d₆
+ CDCl₃
OPERATOR

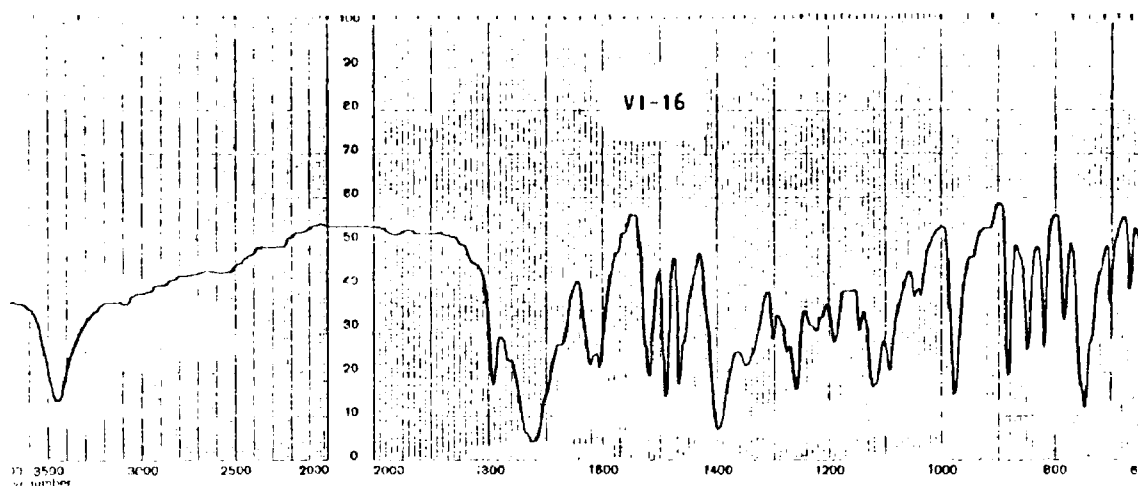
DATE 18-X-77



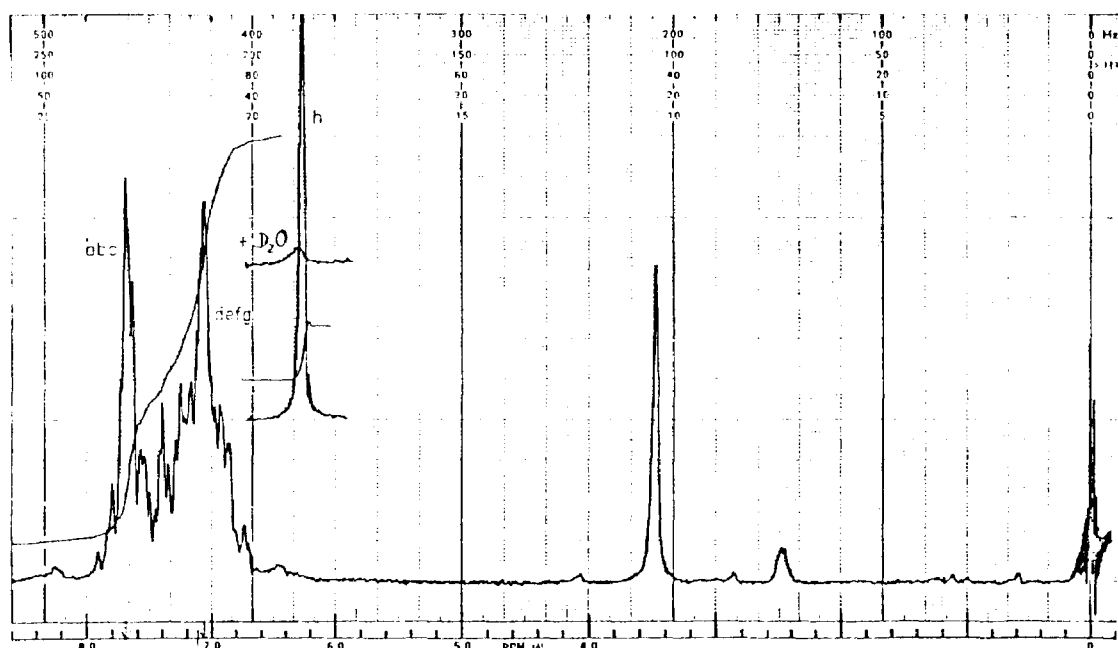


3400(v. tens. O-H), 3080(v. tens. C-H arom.), 2960(v. tens. C-H alif.), 1710(v. tens. C=O), 1620 y 1505(v. tens. C=C e.e.p.), 1390 y 1220(v. tens. C-O y flex. O-H), 1100(v. flex. C-H e.e.p.), 880, 820 y 750(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3450(v. tens. O-H), 3080(v. tens. C-H arom.), 1720(v. tens. C=O), 1620 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1400 y 1190(v. tens. C-O y flex. O-H), 1120 y 980(v. flex. C-H e.e.p.), 785 y 750(v. flex. C-H - f.d.p.) cm^{-1} .



SWEEP OFFSET(Hz)
SPECTRUM AMPLITUDE
INTEGRAL AMPLITUDE
SPINNING RATE(RPS)

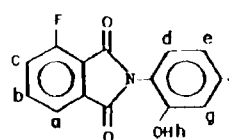
2.00
3.5 x 10
-1
-1

MANUAL
SWEEP TIME(SEC) [1.0]
SWEEP WIDTH(Hz) [1.0]
FILTER [1.0]
RF POWER LEVEL

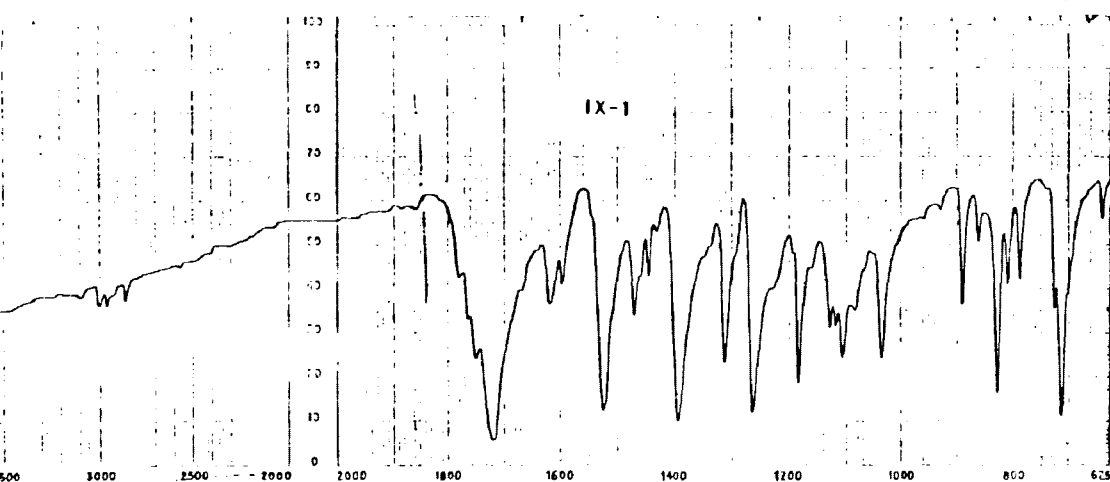
AUTO
(250)
(500)
(2)
(05)

SAMPLE
VI-16
SOLVENT
DMSO-d6
+ CDCl3
OPERATOR

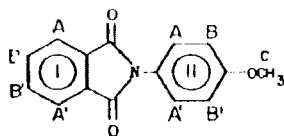
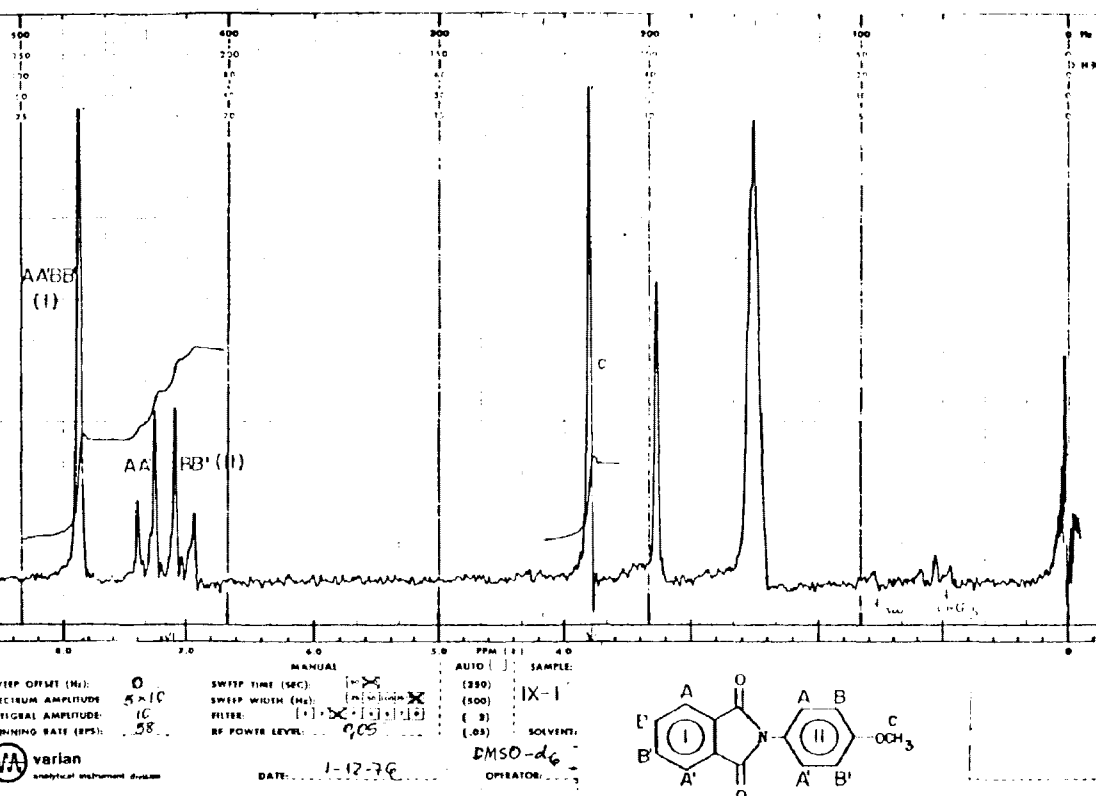
DATE: 2-1-73

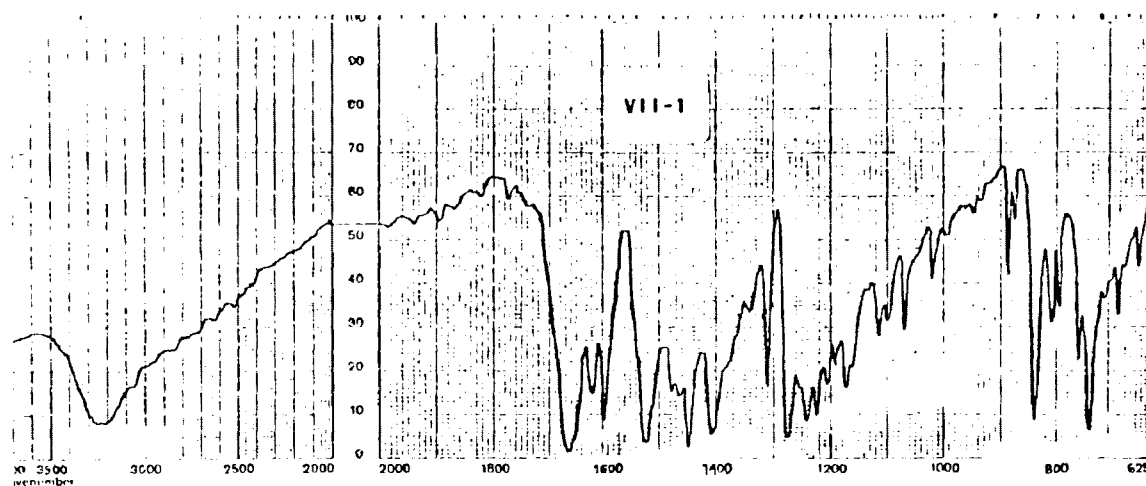


-113-

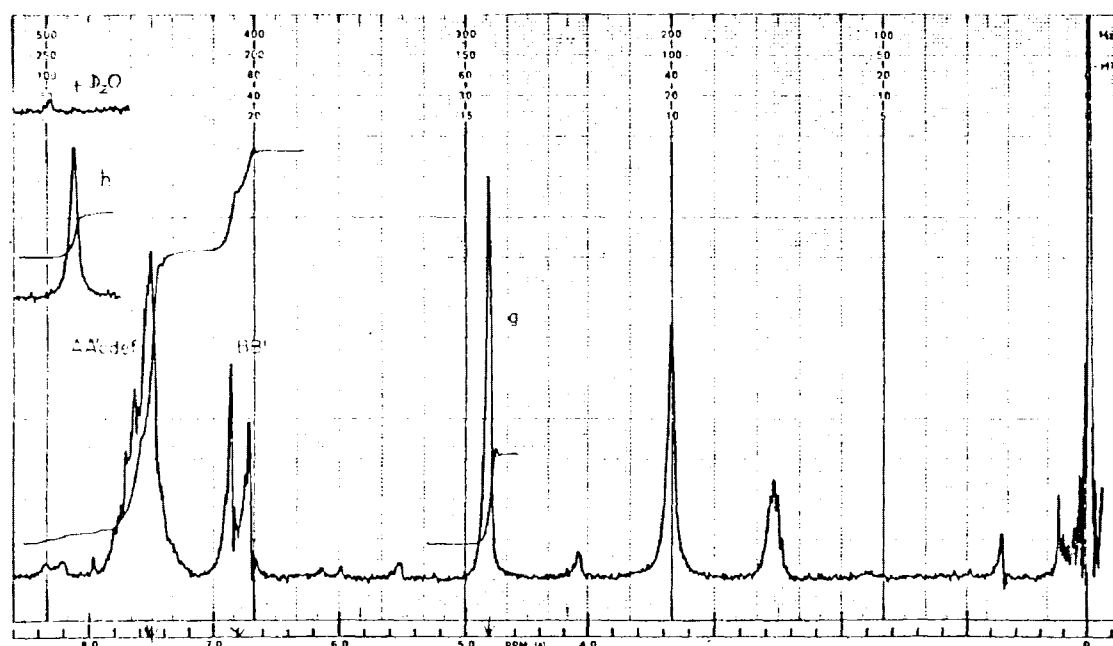


3030(v. tens. C-H arom.), 2960 y 2850(v. tens. C-H alif.), 1720 - (v. tens. C=O), 1620 y 1525(v. tens. C=C e.e.p.), 1390 y 1185(v. tens. C-O), 1260(v. tens. C-O metoxi), 1110 y 1040(v. flex. C-H - e.e.p.), 830 y 710(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





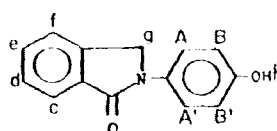
3220(v. tens. O-H), 1665(v. tens. C=O), 1600 y 1520(v. tens. C-C e.e.p.), 1410(v. tens. C-O y flex. O-H), 1280(v. flex. C-H twisting), 1170 y 1070(v. flex. C-H e.e.p.), 840 y 735(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

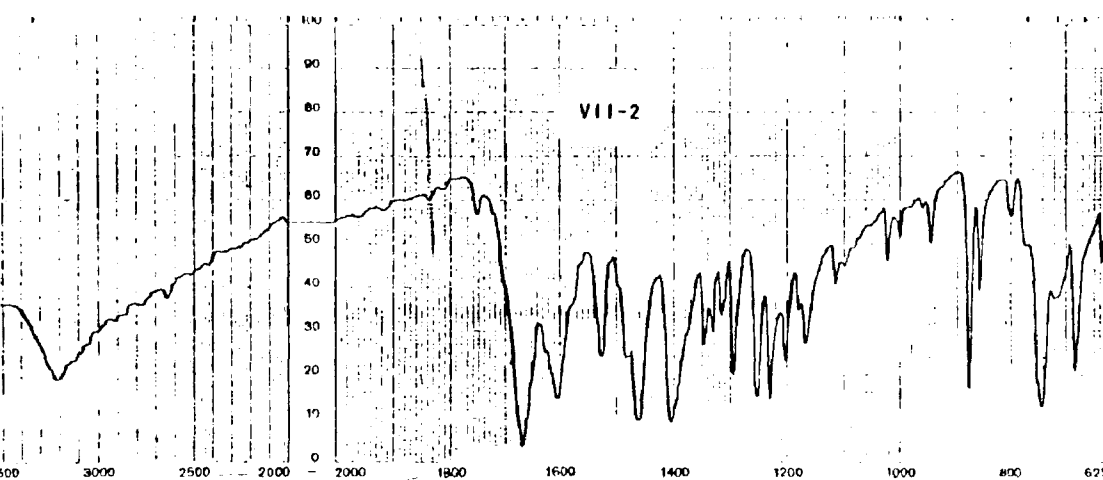


SWEEP OFFSET(Hz) 60
SPECTRUM AMPLITUDE 5x10
INTEGRAL AMPLITUDE 4
SPINNING RATE(RPS) 46

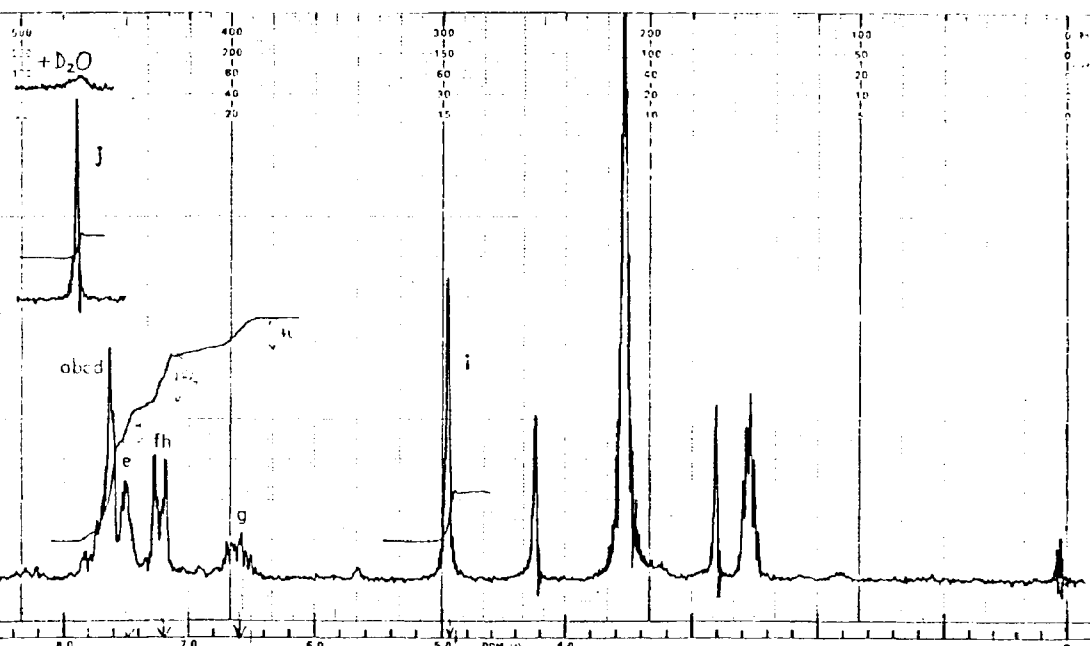
MANUAL
SWEEP TIME(SEC) 1.5
SWEEP WIDTH(Hz) 1.5
FILTER 1.5
RF POWER LEVEL 9.06

AUTO
SAMPLE VII-1
SOLVENT CDCl₃ + DMSO-d₆
DATE 11.11.72
OPERATOR





3200(v. tens. O-H), 1670(v. tens. C=O), 1600 y 1525(v. tens. C=C-e.e.p.), 1405(v. tens. C-O y flex. O-H), 1250(v. flex. C-H twisting), 1170(v. flex. C-H e.e.p.), 880, 740 y 680(v. flex. C-H - f.d.p.) cm^{-1} .

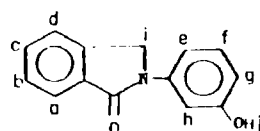


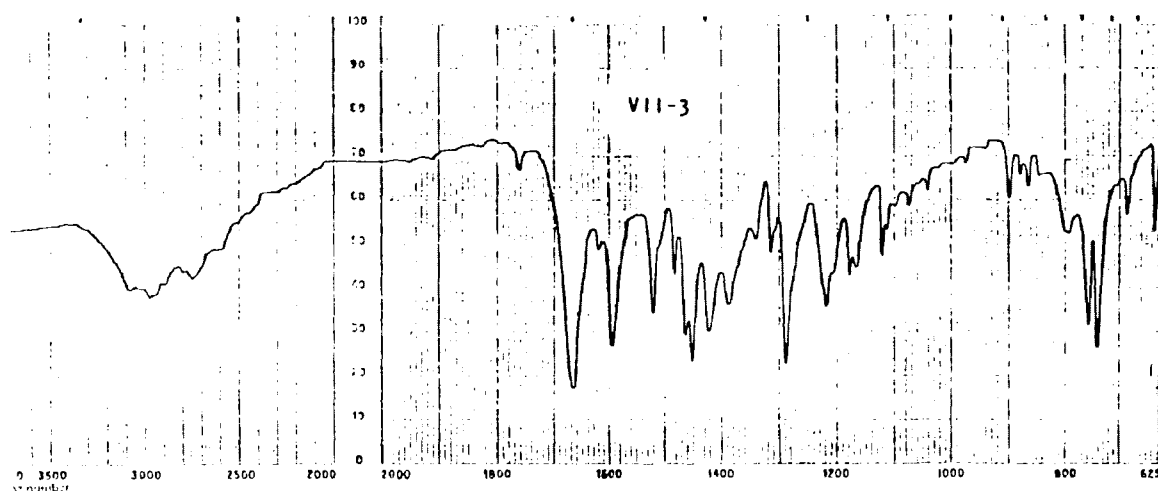
OFF-SETTING: 100
 SCALED AMPLITUDE: 4.0 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 5
 SCANNING RATE (PPS): 40

MANUAL
 SWEEP TIME (SEC): 1.0
 SWEEP WIDTH (Hz): 100
 FILTER: 1
 RF POWER LEVEL: 10

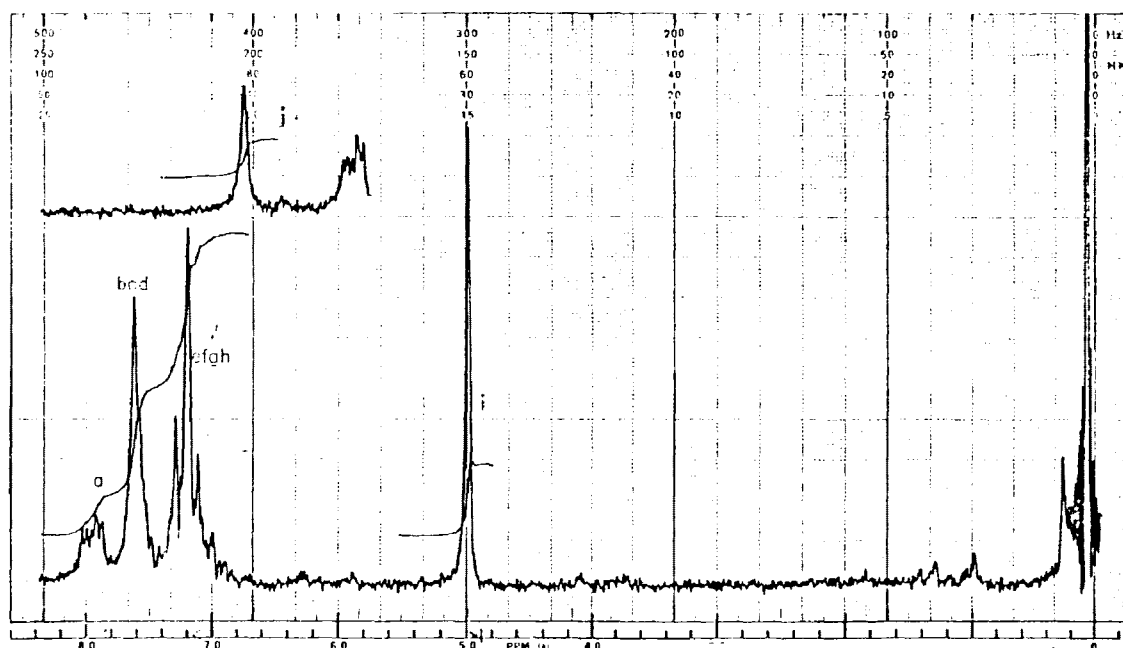
DATE: 31-1-78

AUTO X
 SAMPLE: VII-2
 SOLVENT: DMSO-d₆
 OPERATOR:





2980(v. tens. O-H), 1665(v. tens. C=O), 1595 y 1520(v. tens. C=C-e.e.p.), 1450(v. flex. C-H alif.), 1290(v. flex. C-H twisting), -1220(v. flex. C-H e.e.p.), 760 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

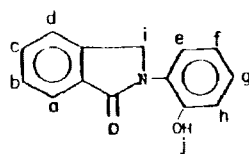


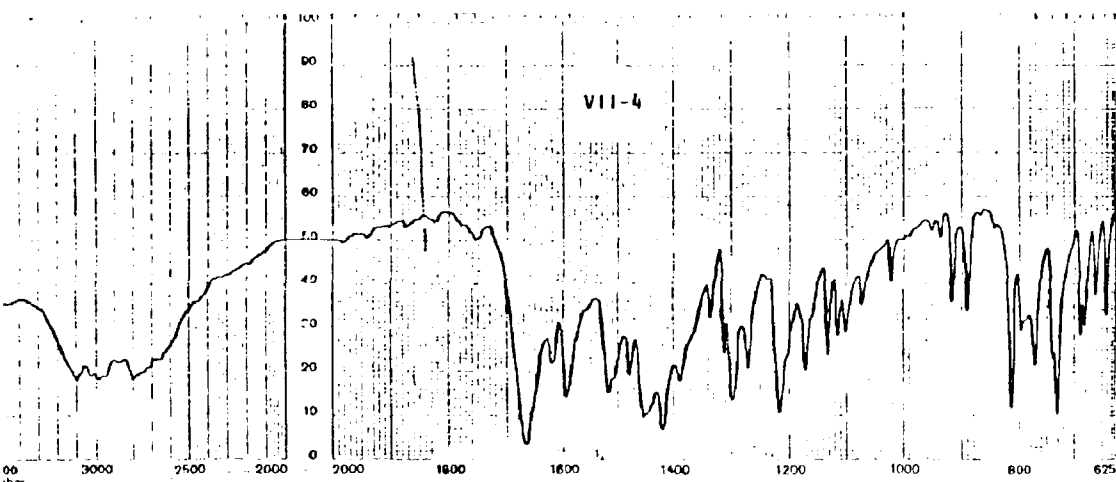
SWEEP OFFSET(Hz) 125
 SPECTRUM AMPLITUDE 8×10^4
 INTEGRAL AMPLITUDE 4
 SPINNING RATE(RPS) 52

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 1.0
 SWEEP WIDTH(Hz) 1000
 FILTER 100
 RF POWER LEVEL 0.05

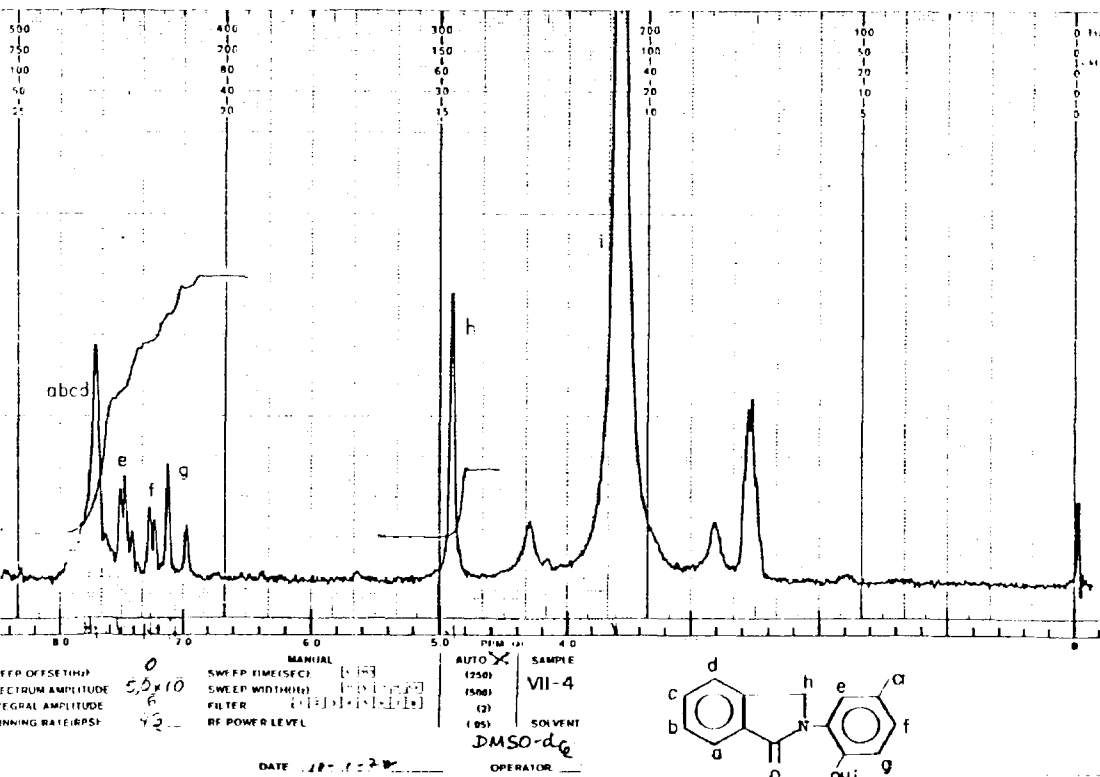
DATE: 1-14-77

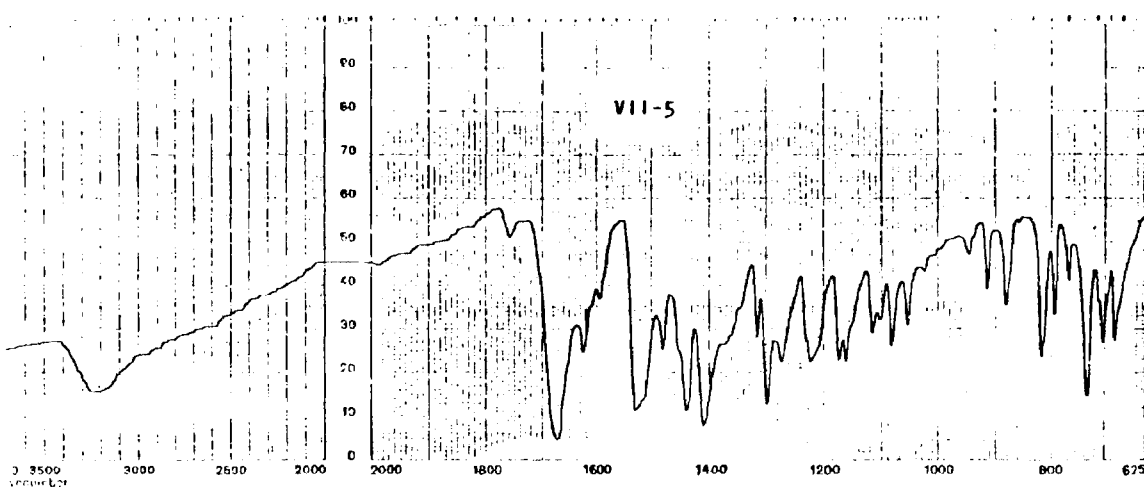
AUTO (250)
 SAMPLE VII-3
 SOLVENT CDCl_3
 OPERATOR



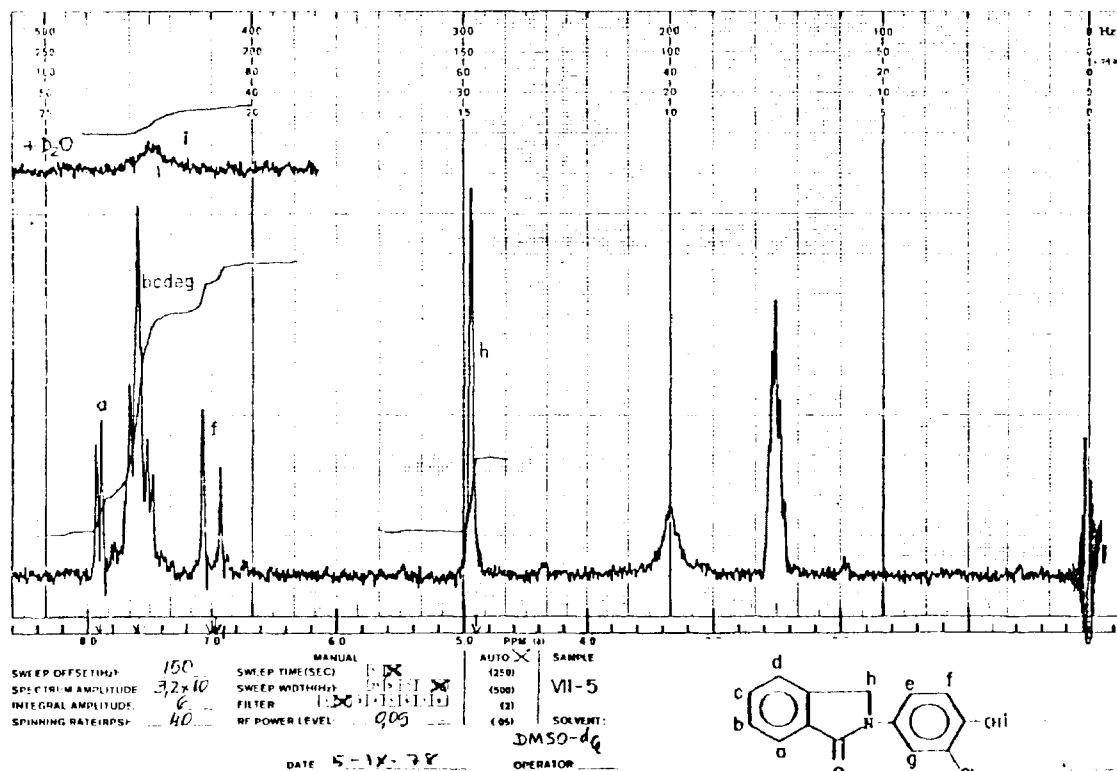


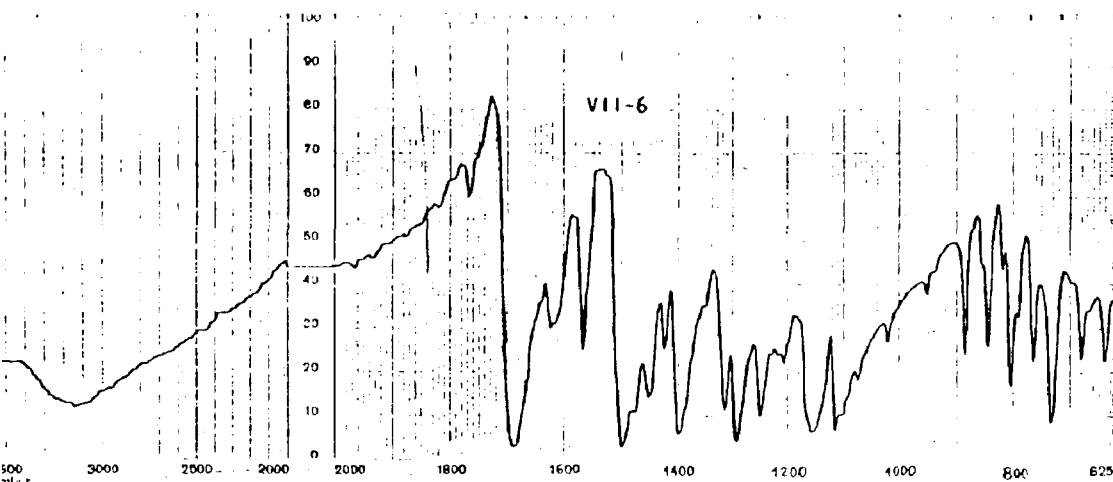
2990(v. tens. O-H), 1665(v. tens. C=O), 1595 y 1520(v. tens. C-C e.e.p.), 1450(v. flex. C-H alif.), 1420 y 1215(v. tens. C-O y flex. O-H), 1300(v. flex. C-H twisting), 1170(v. flex. C-H e.e.p.) 890, 810 y 730(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



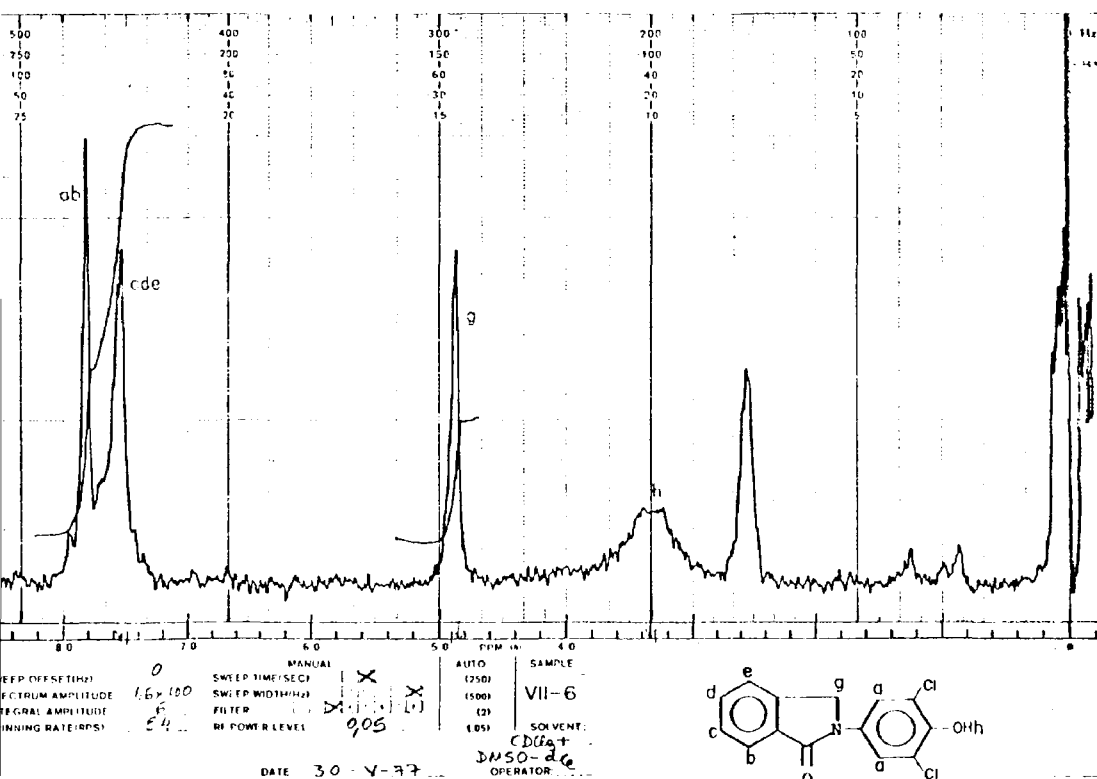


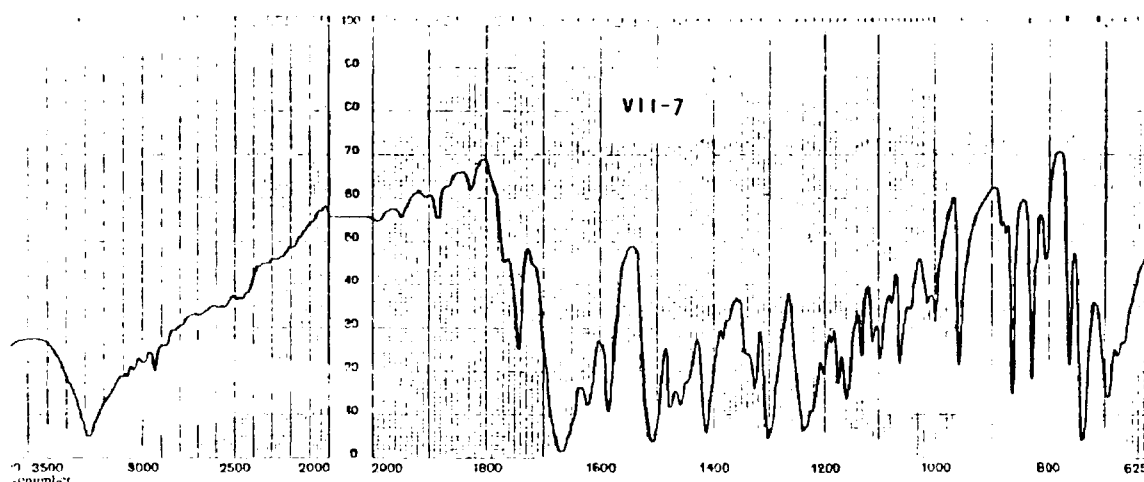
3220(v. tens. O-H), 1670(v. tens. C=O), 1590 y 1530(v. tens. C=C e.e.p.), 1440(v. flex. C-H alif.), 1410 y 1220(v. tens. C-O y flex. O-H), 1300(v. flex. C-H twisting), 1175(v. flex. C-H e.e.p) 880, 820 y 730(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



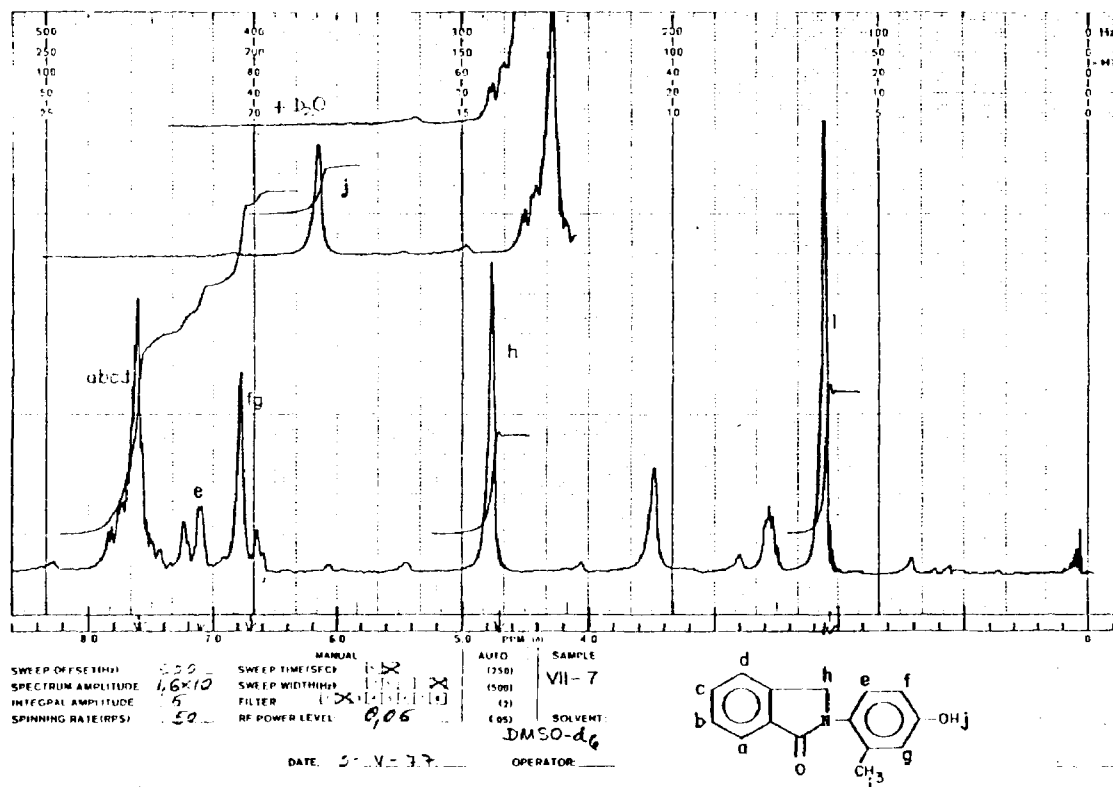


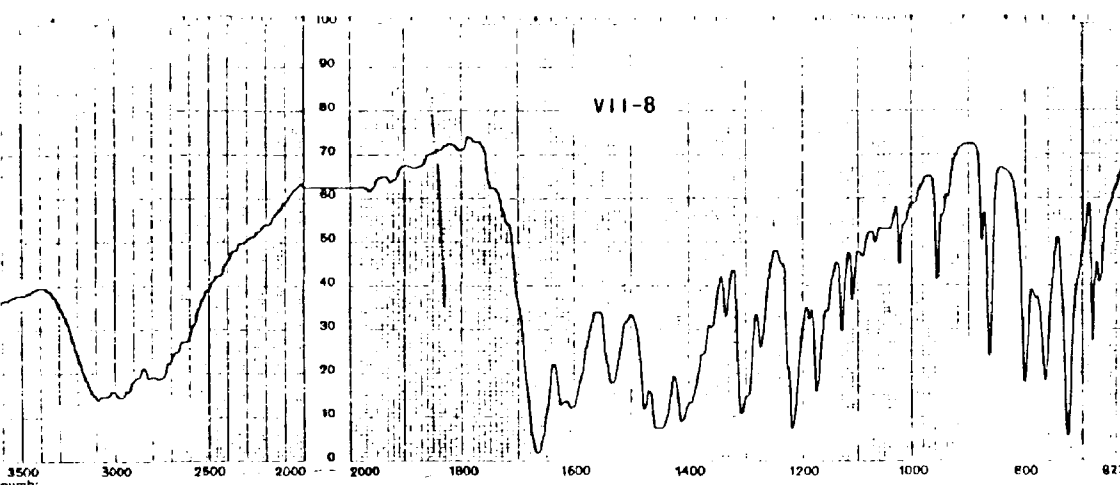
3140(v. tens. O-H), 1685(v. tens. C=O), 1570 y 1500(v. tens. C-C e.e.p.), 1450(v. flex. C-H alif.), 1400 y 1155(v. tens. C-O y flex. O-H), 1290(v. flex. C-H twisting), 1115(v. flex. C-H e.e.p) 840 y 730(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



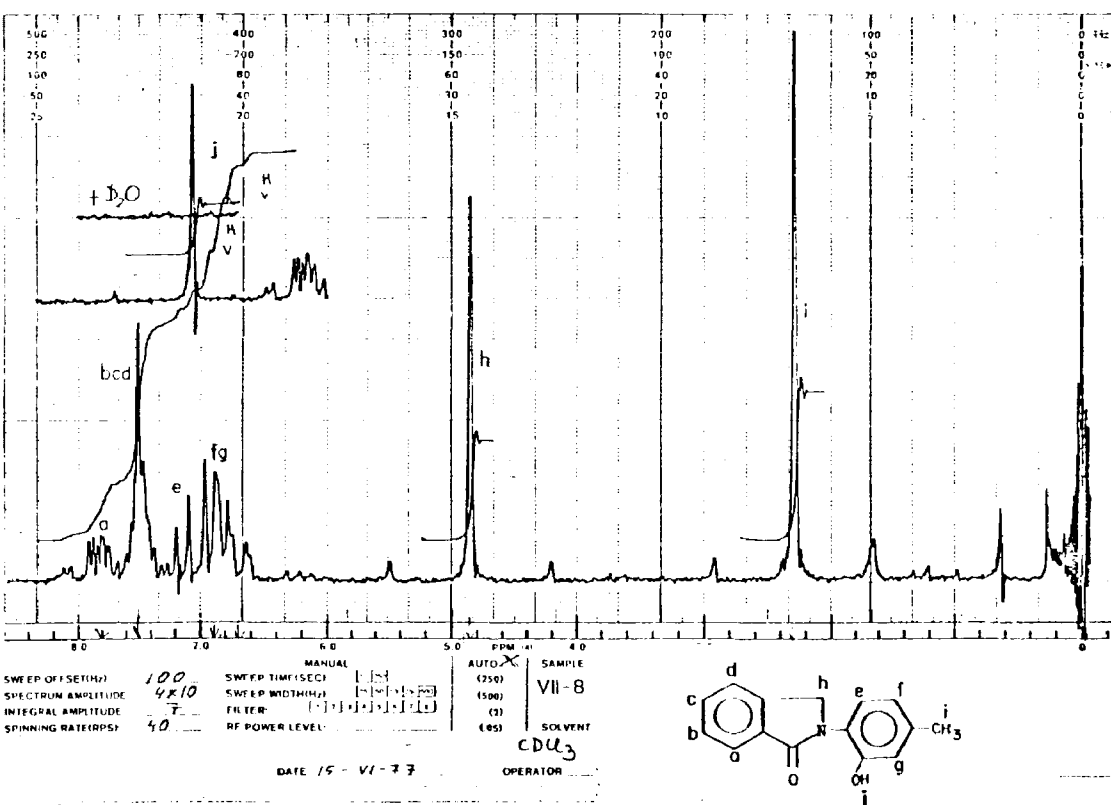


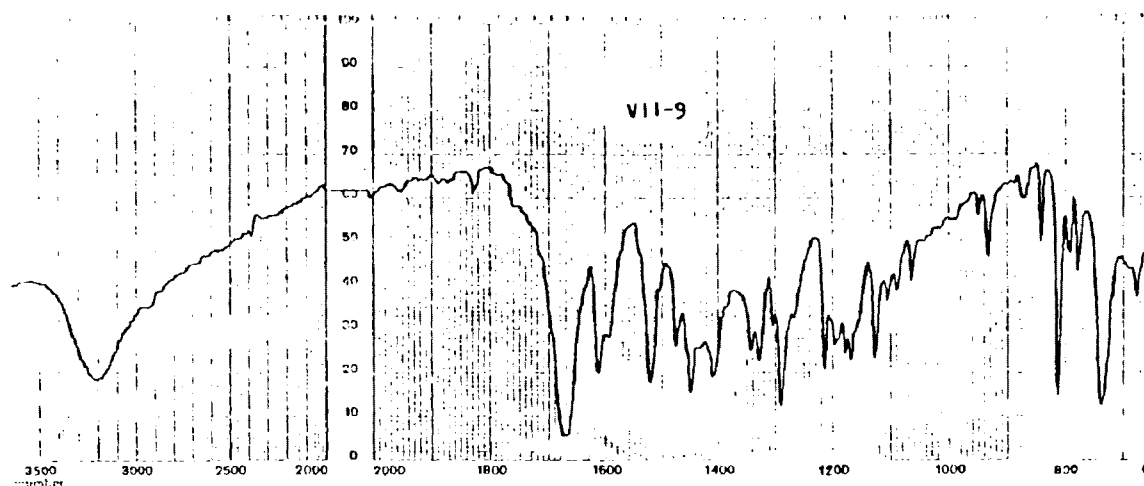
3280(v. tens. O-H), 3040(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 1670(v. tens. C=O), 1585 y 1510(v. tens. C=C e.e.p.), 1410 y 1240(v. tens. C-O y flex. O-H), 1300(v. flex. twisting C-H), 1060 y 960(v. flex. C-H e.e.p.), 860, 830 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



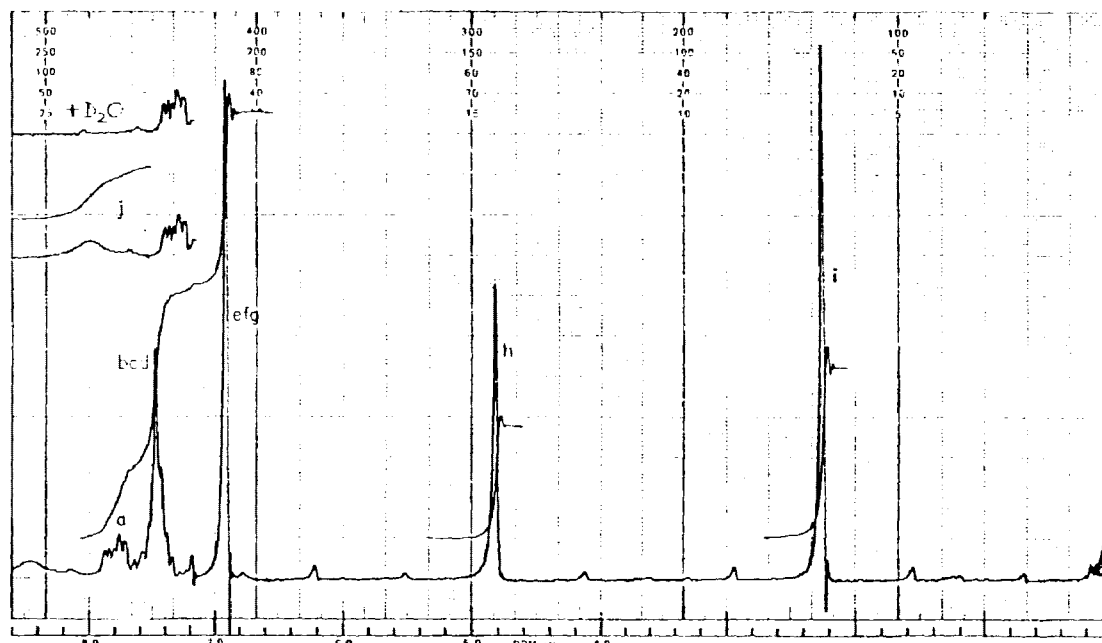


2980(v. tens. O-H), 1665(v. tens. C=O), 1600 y 1530(v. tens. C=C-e.e.p.), 1450(v. flex. C-H alif.), 1410 y 1220(v. tens. C-O y flex. O-H), 1310(v. flex. C-H twisting), 860, 800 y 725(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3200(v. tens. O-H), 1670(v. tens. C=O), 1610 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1450(v. flex. C-H alif.), 1410 y 1210(v. tens. C-O y flex. O-H), 1290(v. flex. C-H twisting), 1125(v. flex. C-H e.e.p. 810 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



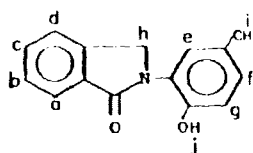
SWEEP OFFSET(Hz) 30
SPECTRUM AMPLITUDE 2×10
INTEGRAL AMPLITUDE 7
SPINNING RATE(RPS) 44

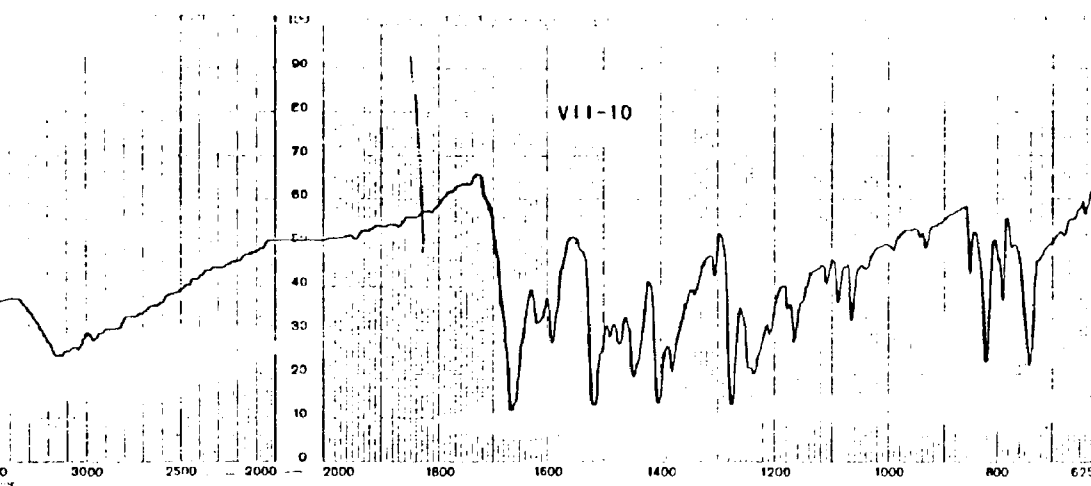
MANUAL
SWEEP TIME(SEC) ☒
SWEEP WIDTH(Hz) ☒
FILTER ☒
RF POWER LEVEL 2.05

AUTO
(750)
SAMPLE VII-9
(1500)
(3)
SOLVENT CDCl_3
(93)

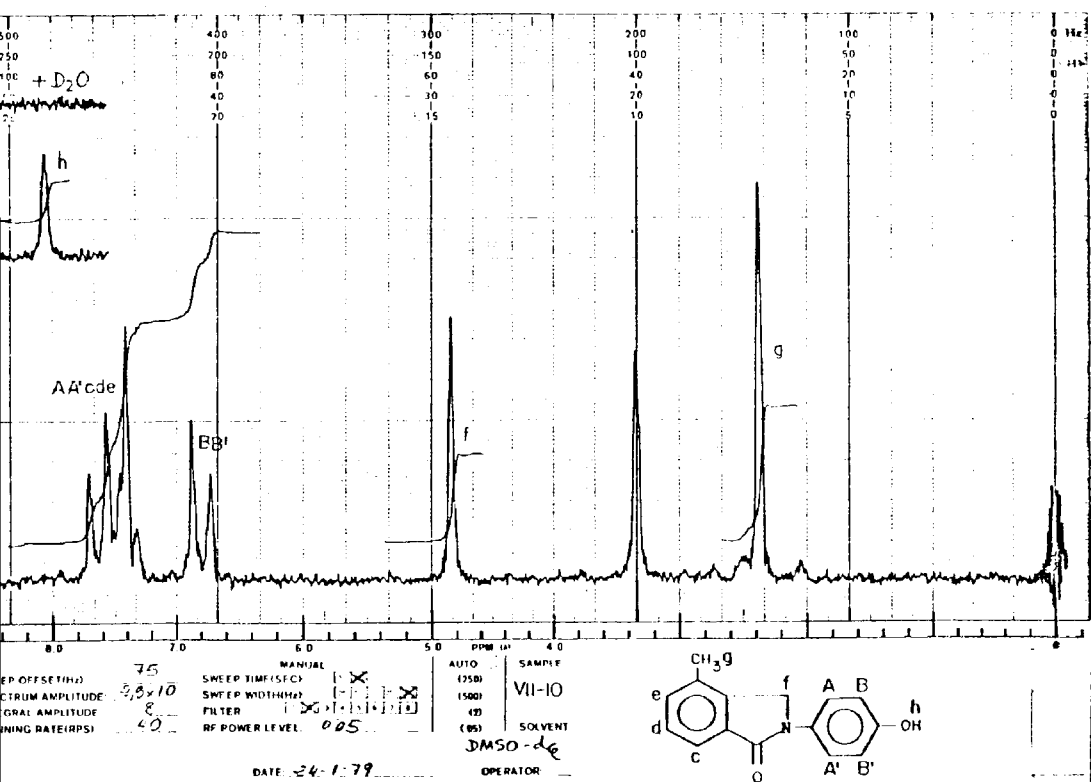
DATE 11-V-77

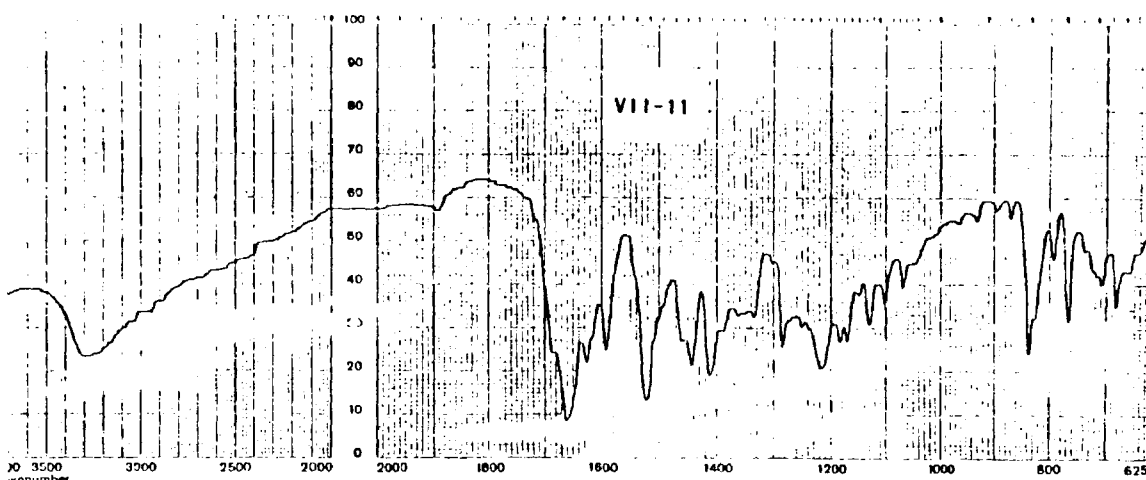
OPERATOR



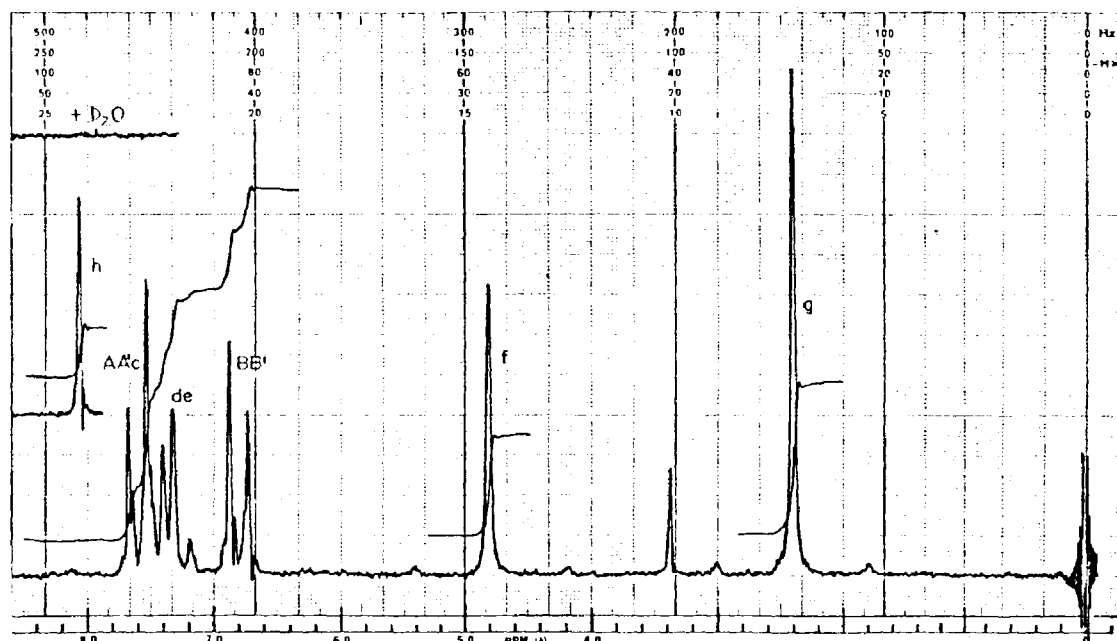


3140(v. tens. O-H), 3040(v. tens. C-H arom.), 2960(v. tens. C-H--alif.), 1660(v. tens. C=O), 1590 y 1515(v. tens. C=C e.e.p.), - 1450(v. flex. C-H alif.), 1400(v. tens. C-O y flex. O-H), 1275(v. flex. C-H twisting), 820, 790 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3280(v. tens. O-H), 3030(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H--alif.), 1660(v. tens. C=O), 1590 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), - 1440(v. flex. C-H alif.), 1410 y 1215(v. tens. C-O y flex. O-H), - 1285(v. flex. C-H twisting), 840 y 825(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



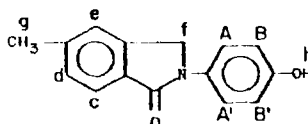
SWEEP OFFSET(Hz) 75
SPECTRUM AMPLITUDE 125x10
INTEGRAL AMPLITUDE 8
SPINNING RATE(RPS) 42

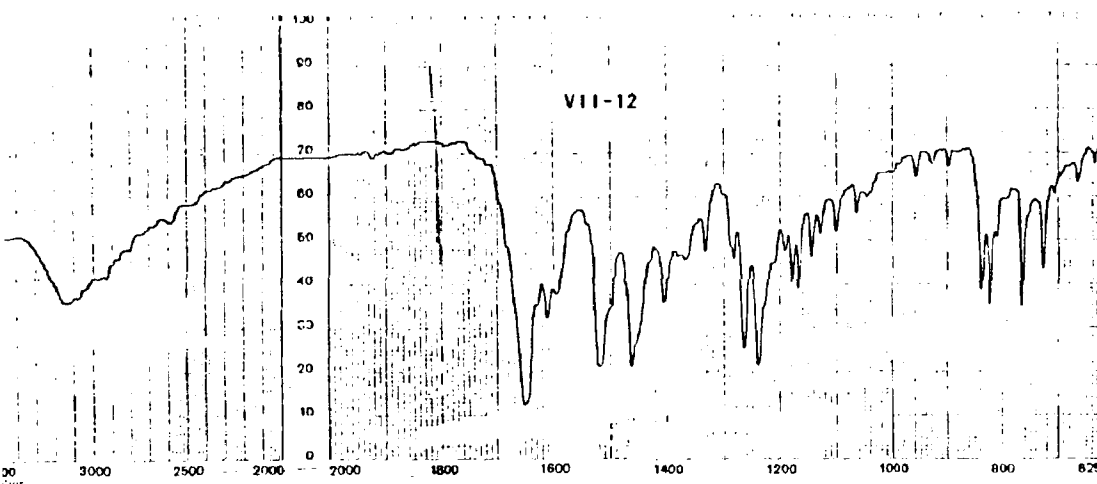
MANUAL
SWEEP TIME(SEC) 0.02
SWEEP WIDTH(Hz) 1000
FILTER 100
RF POWER LEVEL 0.05

AUTO
SAMPLE VII-11
SOLVENT: DMSO-d6

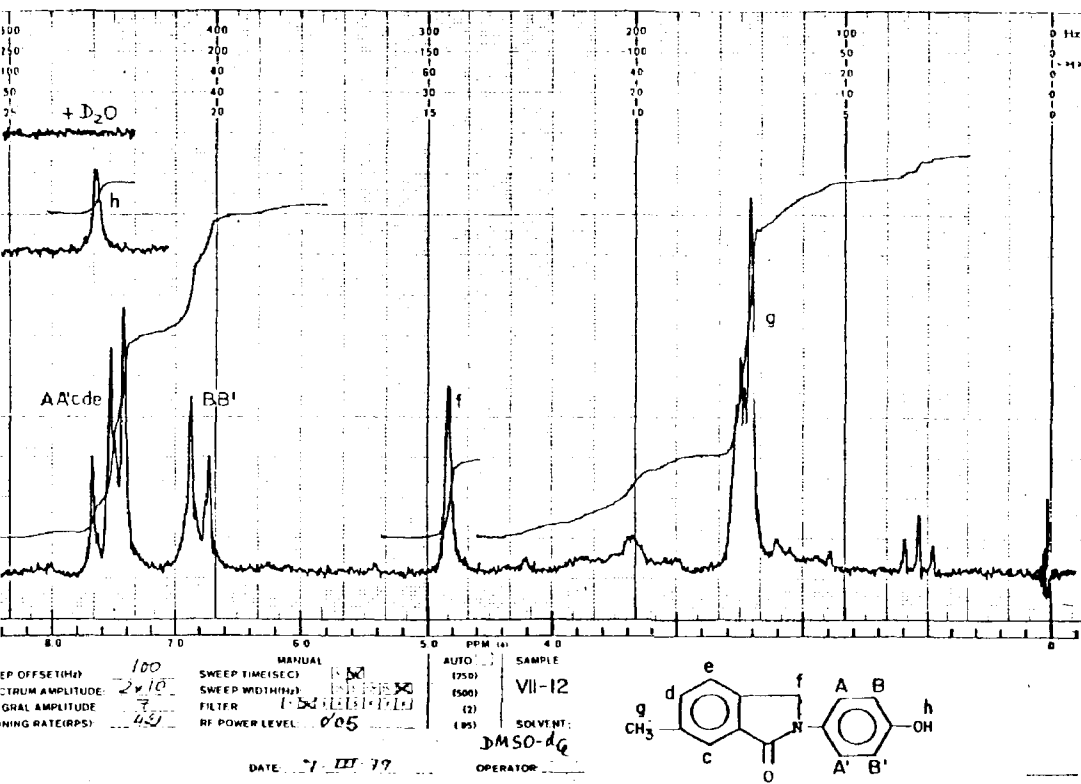
DATE: 11-1-78

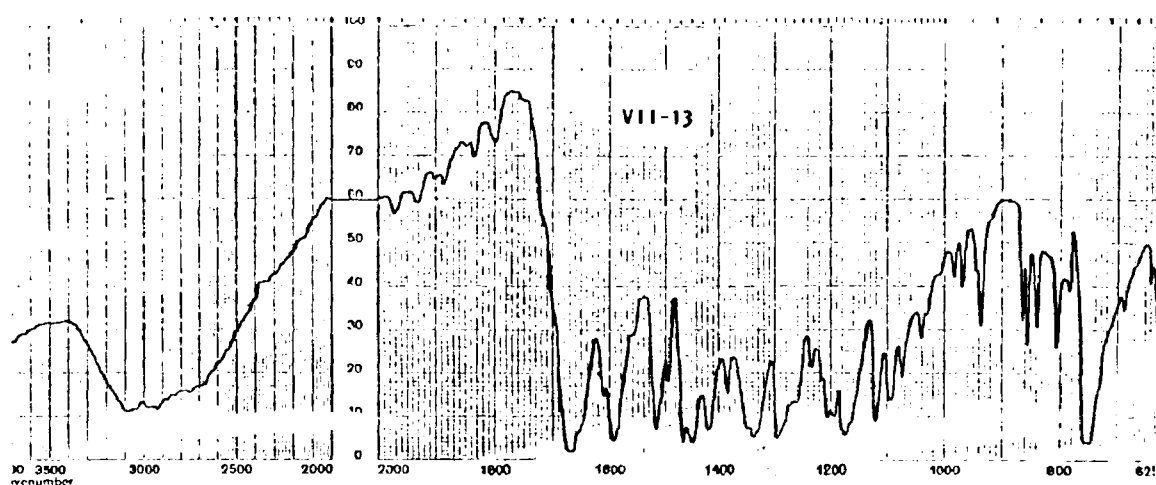
OPERATOR:



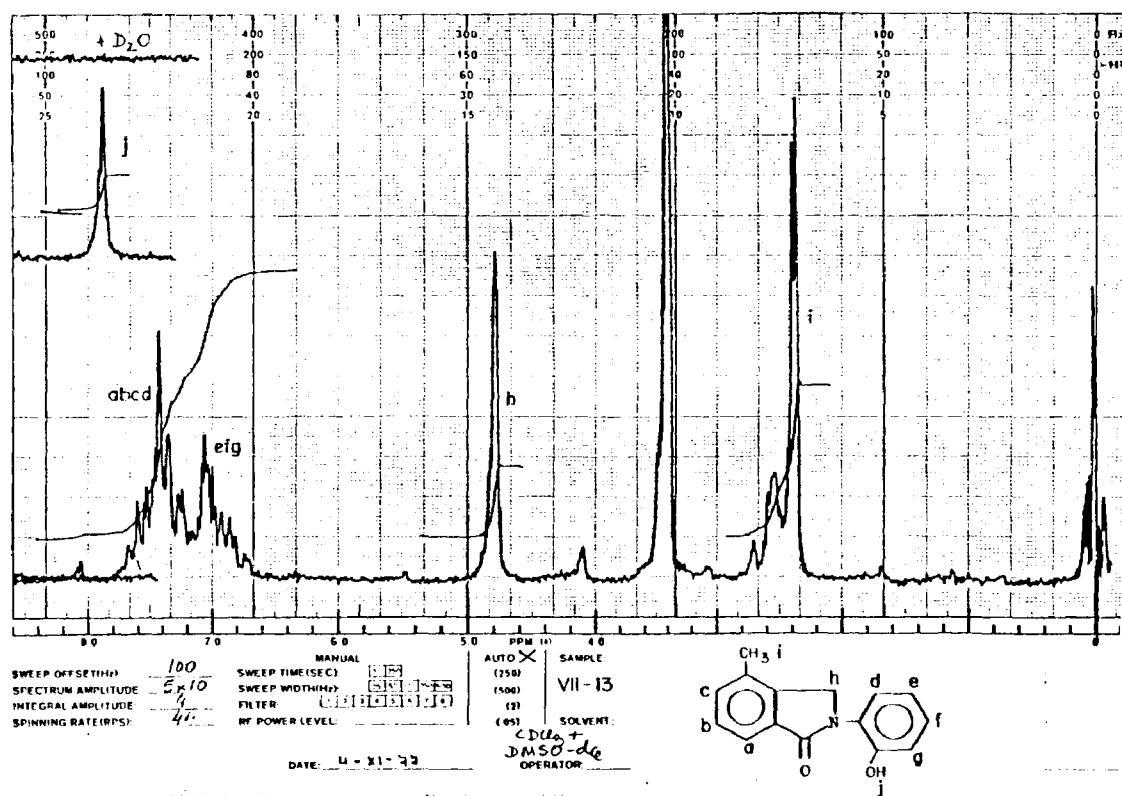


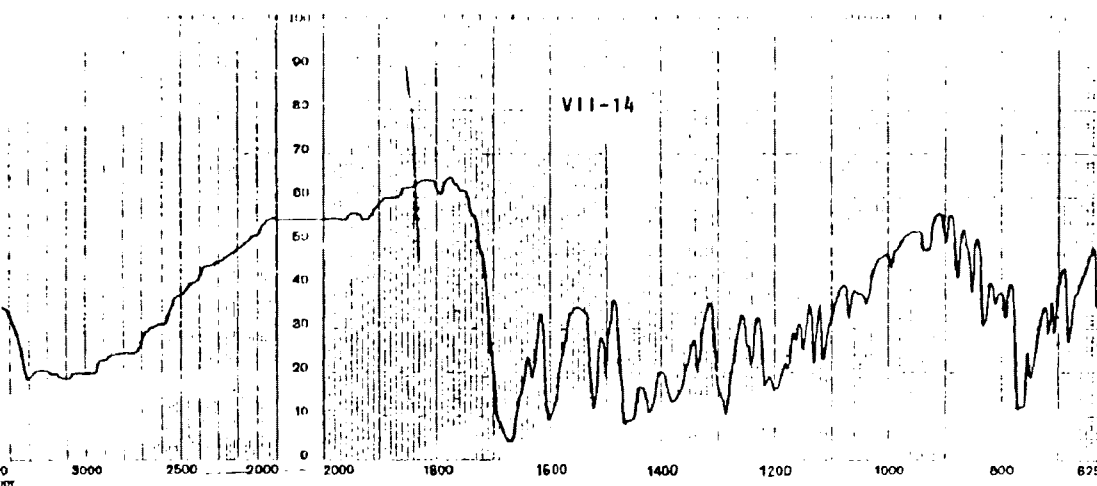
3120(v. tens. O-H), 2930(v. tens. C-H alif.), 1650(v. tens. C=O), 1590 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1460(v. flex. C-H alif.), 1400-y 1240(v. tens. C-O y flex. O-H), 1265(v. flex. C-H twisting), - 840 y 820(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



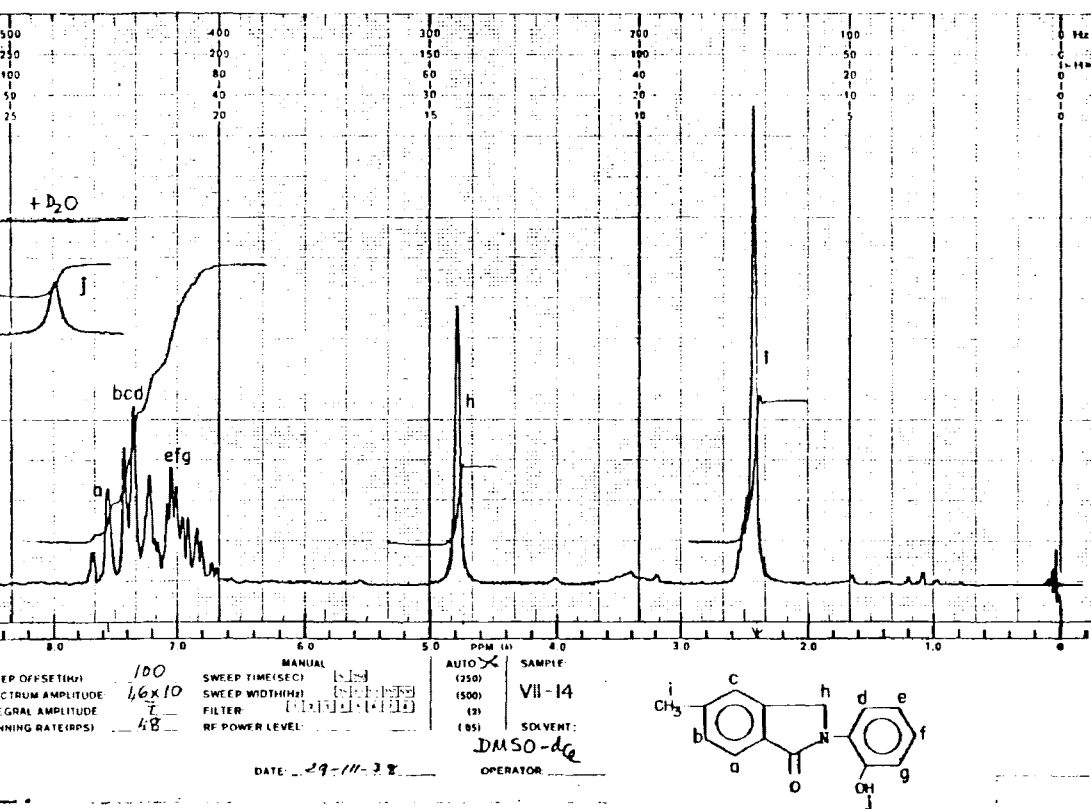


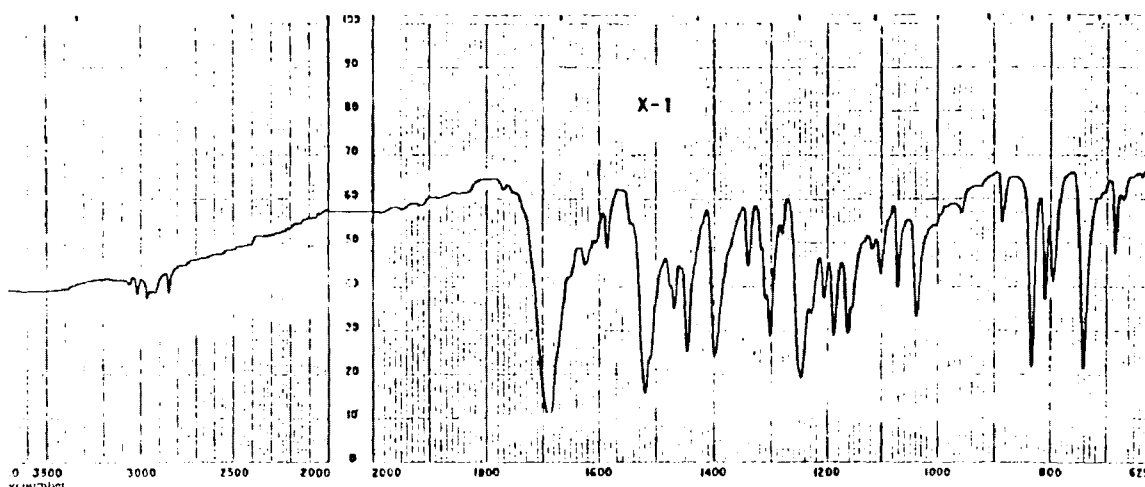
3000(v. tens. O-H), 2930(v. tens. C-H alif.), 1670(v. tens. C=O), 1590 y 1520(v. tens C=C e.e.p.), 1465 y 1445(v. flex. C-H alif.), 1420 y 1170 (v. tens. C-O y flex. O-H), 1295(v. flex. C-H twist--ting), 750(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



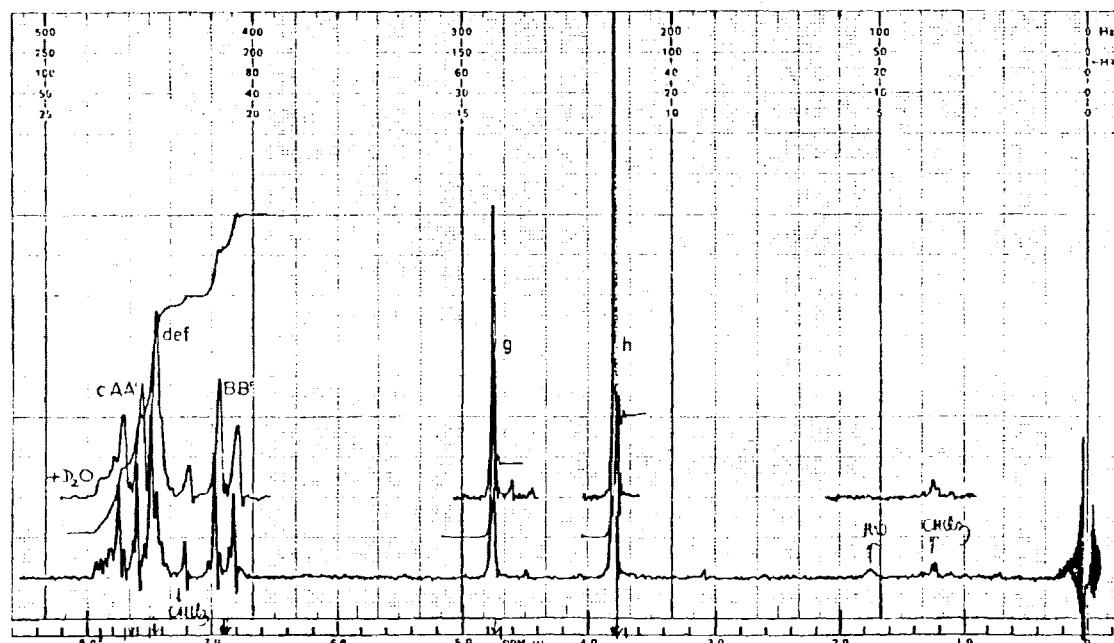


3100(v. tens. O-H), 2940(v. tens. C-H alif.), 1670(v. tens. C=O), 1600 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1460(v. flex. C-H alif.), 1380- y 1200(v. tens. C-O y flex. O-H), 1290(v. flex. C-H twisting), - 830 y 770(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3020(v. tens. C-H arom.), 2980(v. tens. C-H alif.), 2840(v. tens. C-H metoxi), 1690(v. tens. C=O), 1590 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1445(v. flex. C-H alif.), 1400(v. tens. C-O), 1245(v. tens. C-O - metoxi), 1190(v. flex. C-H e.e.p.), 830 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

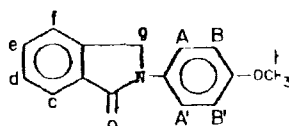


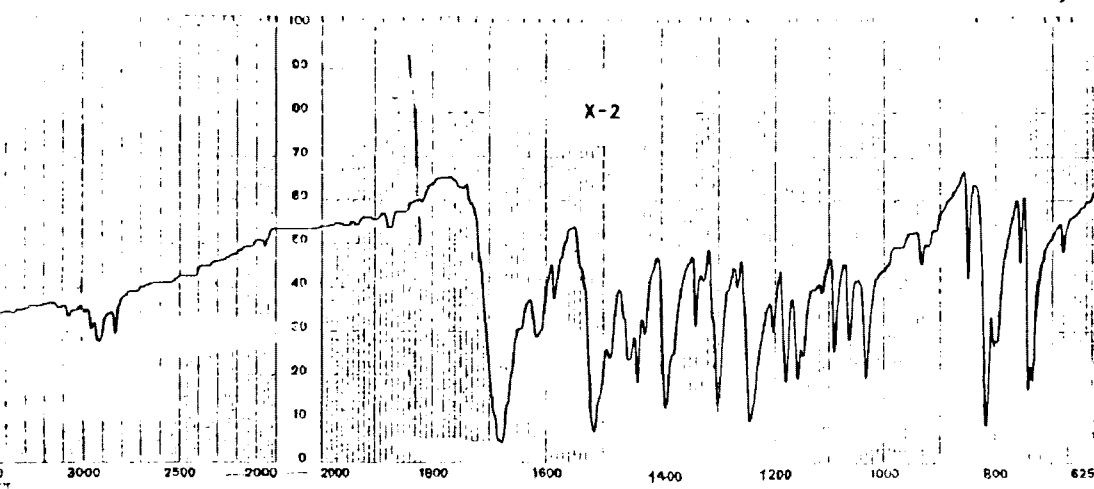
SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 8.6×10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 10
 SPINNING RATE(RPS): 44

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): ☒ AUTO
 SWEEP WIDTH(Hz): ☒ 1500
 FILTER: ☒ 100
 RF POWER LEVEL: 0.05

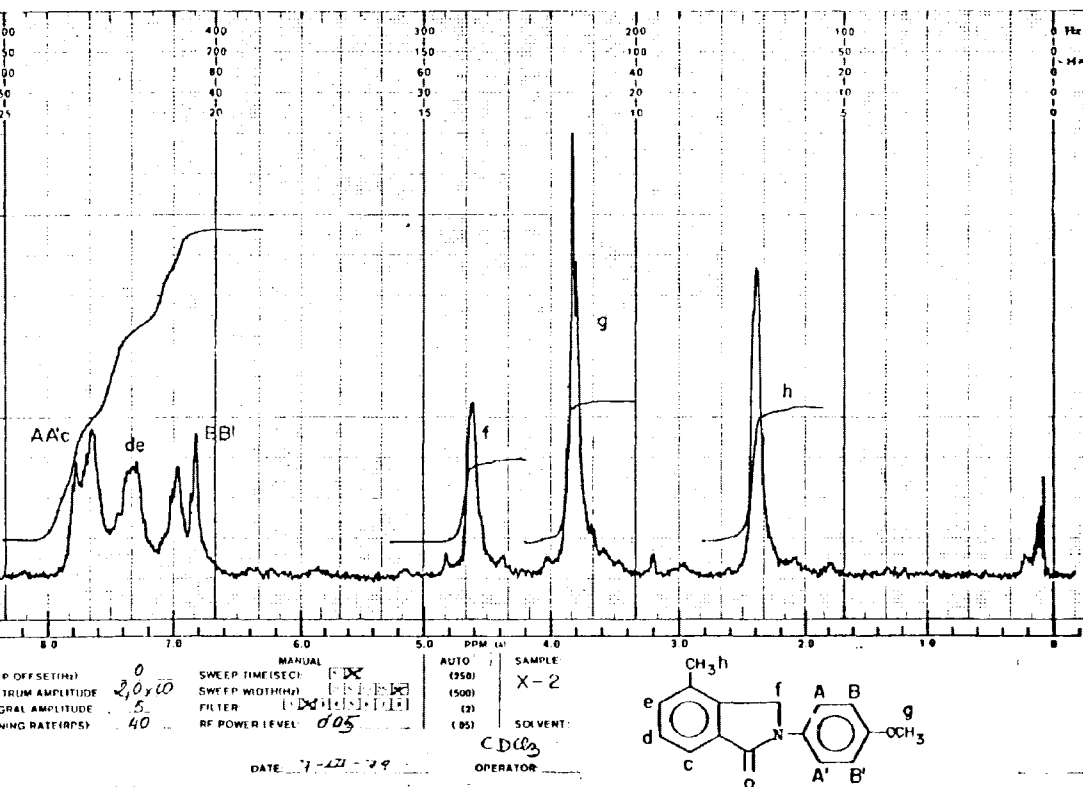
DATE: 3-12-79

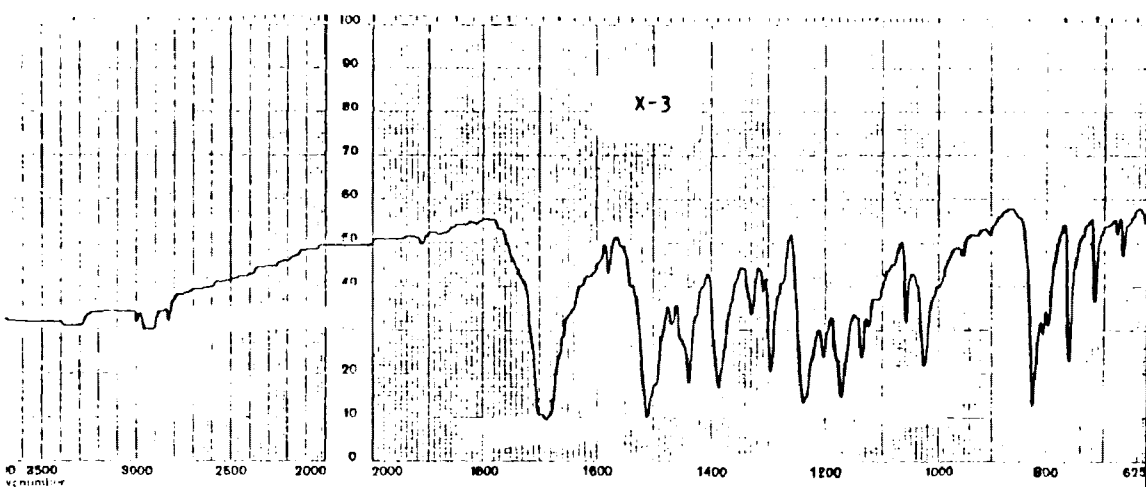
SAMPLE: X-1
 SOLVENT: CDCl_3
 OPERATOR:



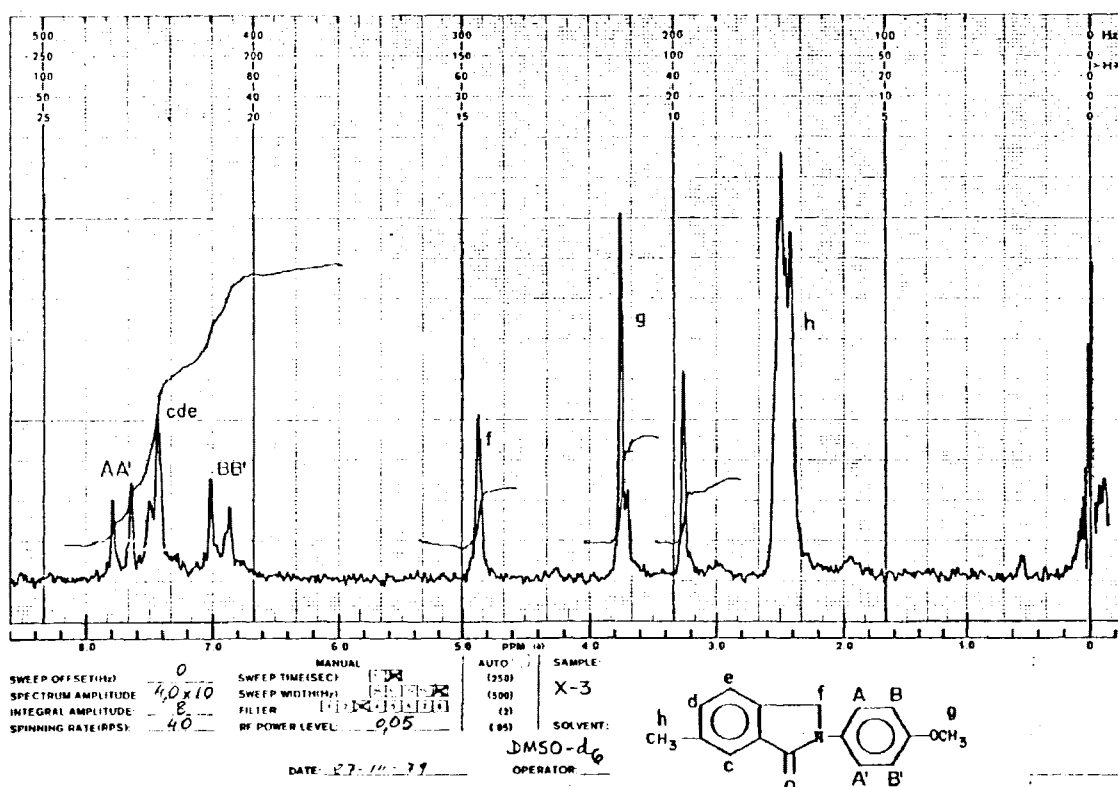


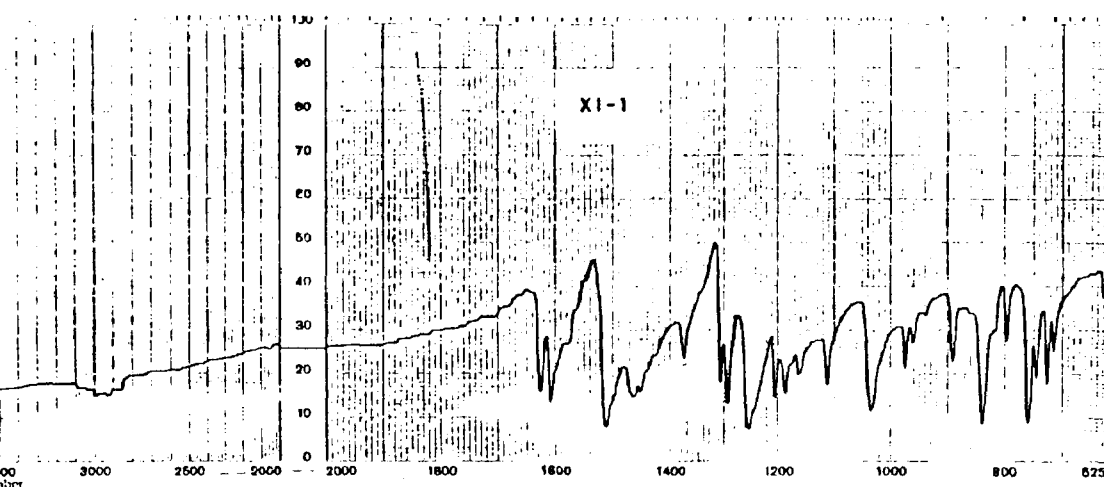
3070(v. tens. C-H arom.), 2920(v. tens. C-H alif.), 2830(v. tens. C-H metoxi), 1680(v. tens. C=O), 1615 y 1515(v. tens. C=C e.e.p.), 1440(v. flex. C-H alif.), 1390 y 1180(v. tens. C-O), 1300(v. flex. C-H twisting), 1240(v. tens. C-O metoxi), 1030(v. flex. C-H rocking), 815, 800 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



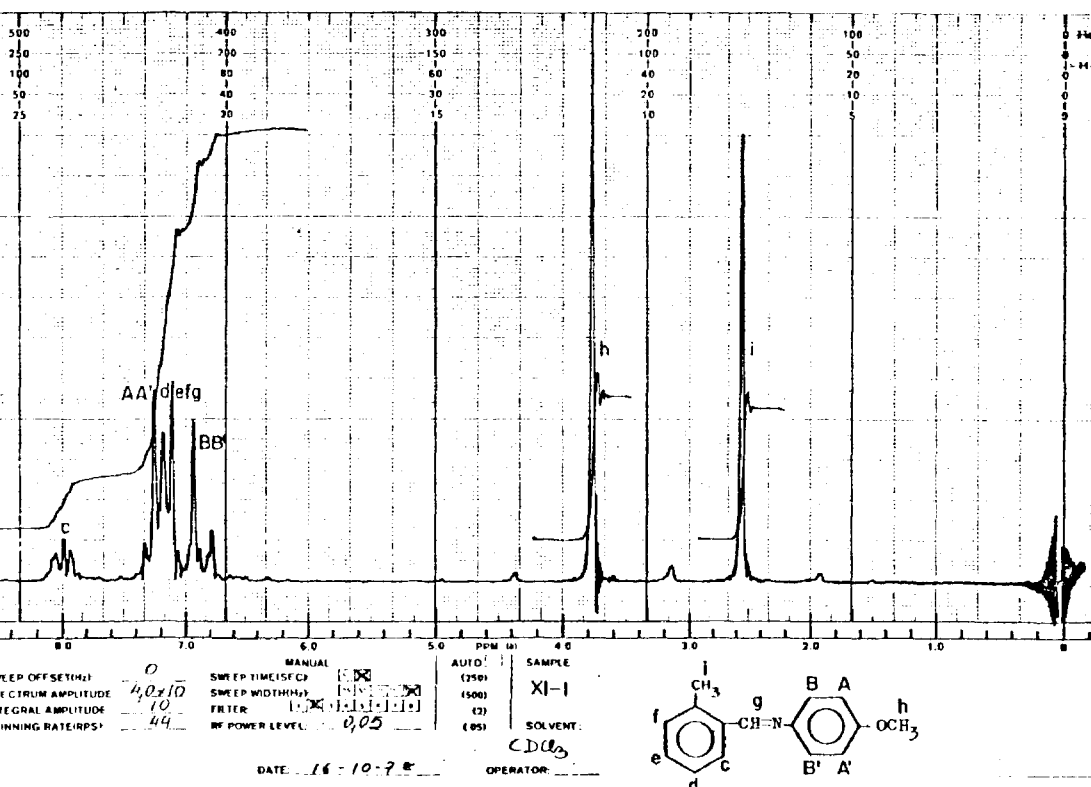


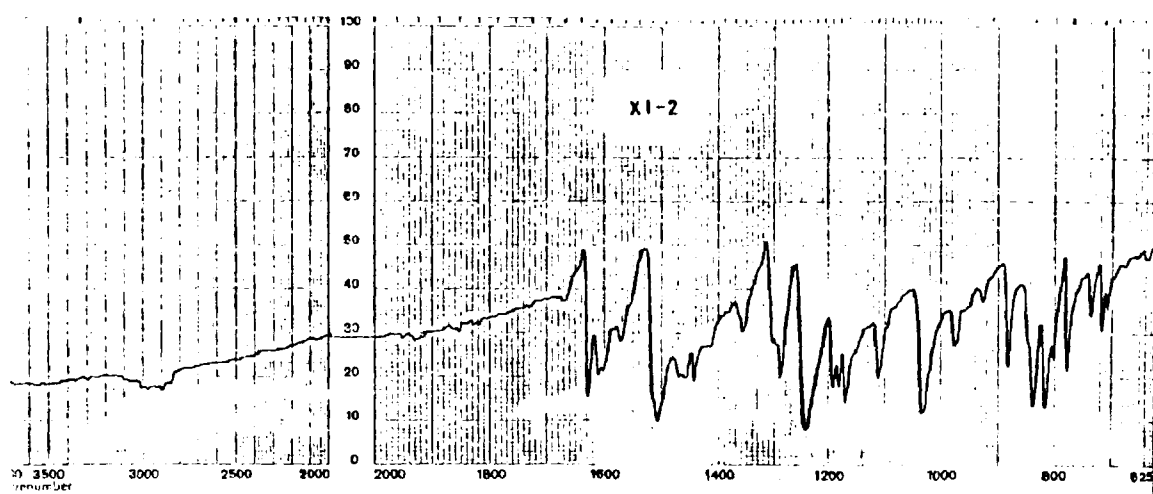
2940(v. tens. C-H alif), 2820(v. tens. C-H metoxi), 1690(v. tens. C=O), 1580 y 1510(v. tens. C=C e.e.p.), 1440(v. flex. C-H alif.), 1390 y 1170(v. tens. C-O), 1295(v. flex. C-H twisting), 1240(v. tens. C-O metoxi), 820 y 805(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



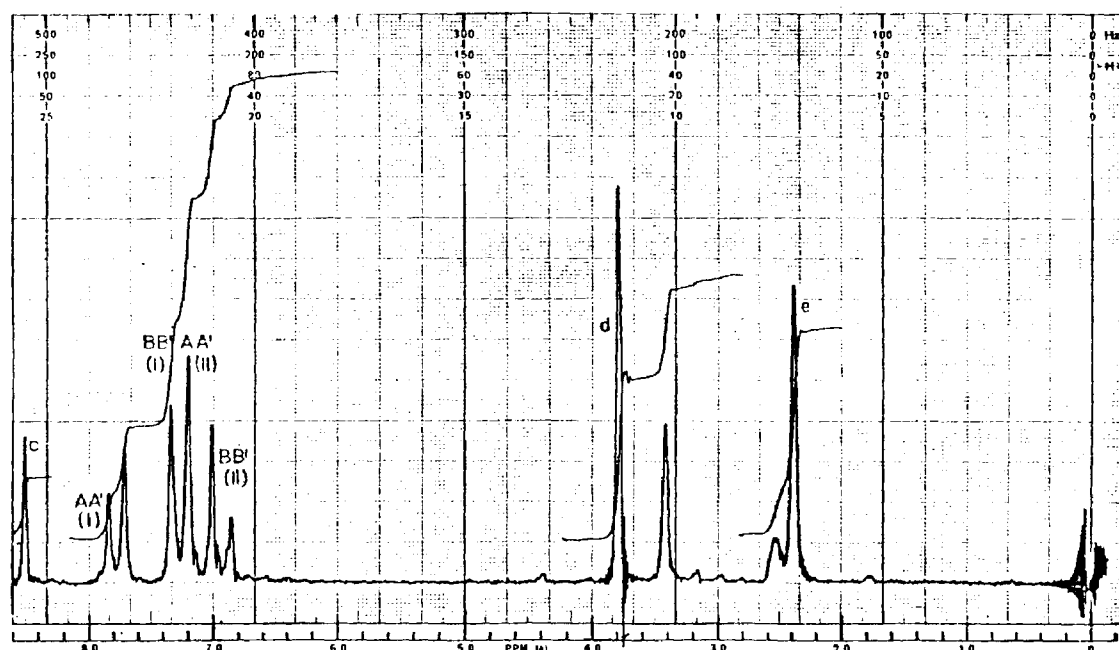


3080(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 2860(v. tens. C-H metoxi), 1625(v. tens. C=N), 1610 y 1510(v. tens. C=C e.e.p.), 1465(v. flex. C-H antisim.), 1375(v. flex. C-H sim.), 1250(v. tens. C-O metoxi), 1035(v. flex. C-H e.e.p.), 840 y 760(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



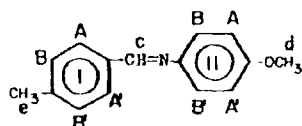


3020(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 2840(v. tens. C-H metoxi), 1630(v. tens. C=N), 1610 y 1505(v. tens. C=C e.e.p.), 1460(v. flex. C-H antisim.), 1360(v. flex. C-H sim.), 1240(v. - tens. C-O metoxi), 1030(v. flex. C-H e.e.p.), 840 y 820(v. flex.- C-H f.d.p.) cm^{-1} .



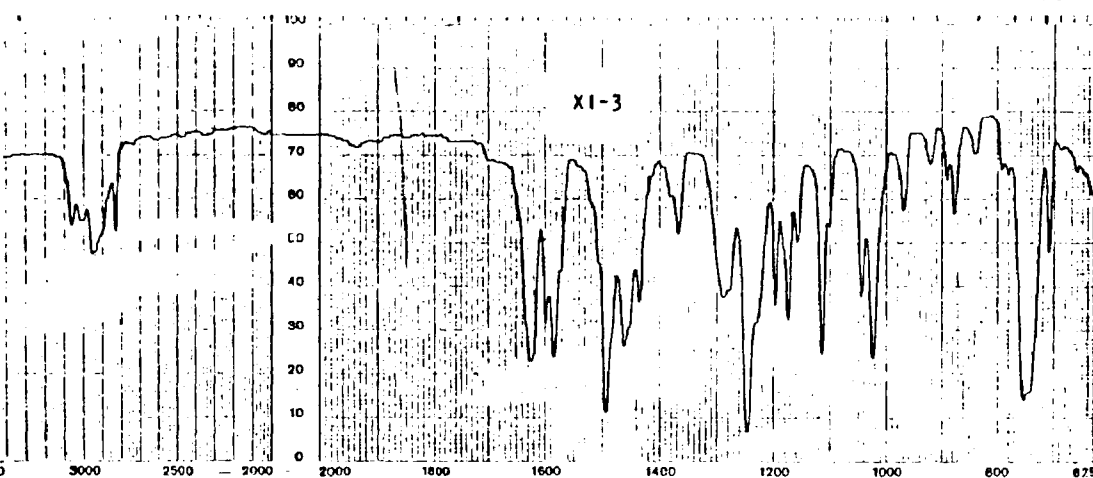
SWEEP OFF SETTING: 0
SPECTRUM AMPLITUDE: 6.2 x 10
INTEGRAL AMPLITUDE: 10
SPINNING RATE (RPS): 44
MANUAL
SWEEP TIME (SEC): 0.05
SWEEP WIDTH (Hz): 1000
FILTER: 1000
RF POWER LEVEL: 0.05

AUTO: 1
(350)
(500)
(3)
(05)
SAMPLE: XI-2
SOLVENT: DMSO-d₆

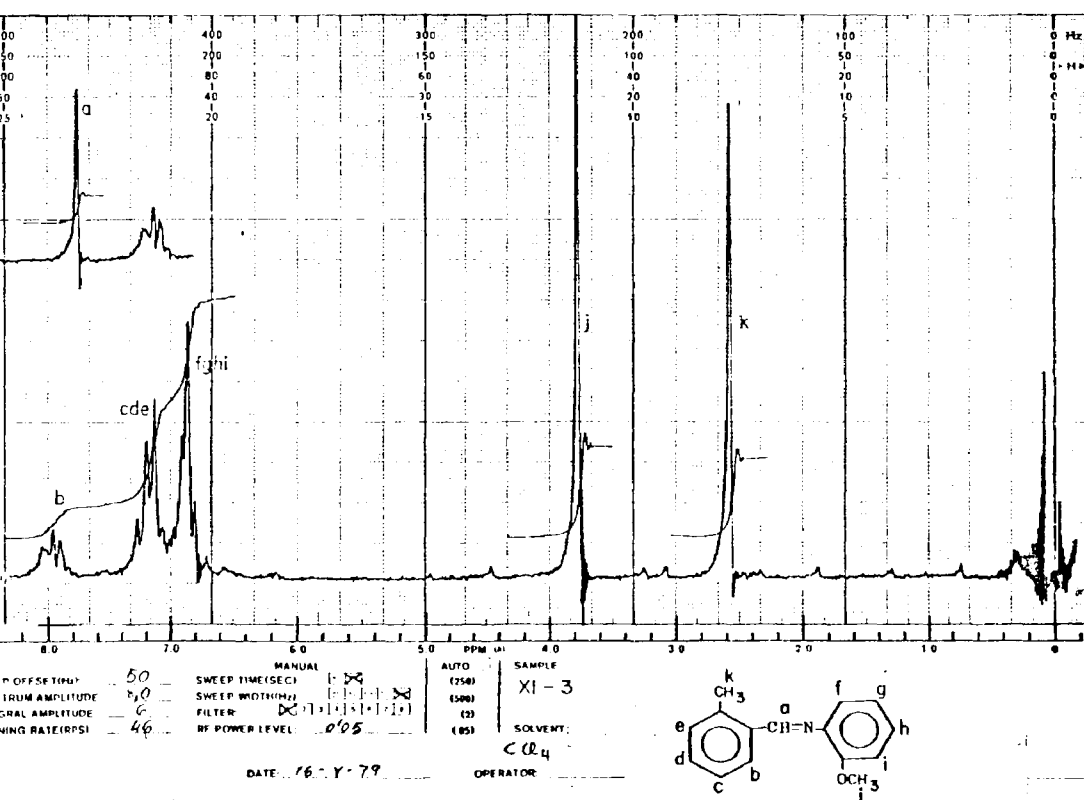


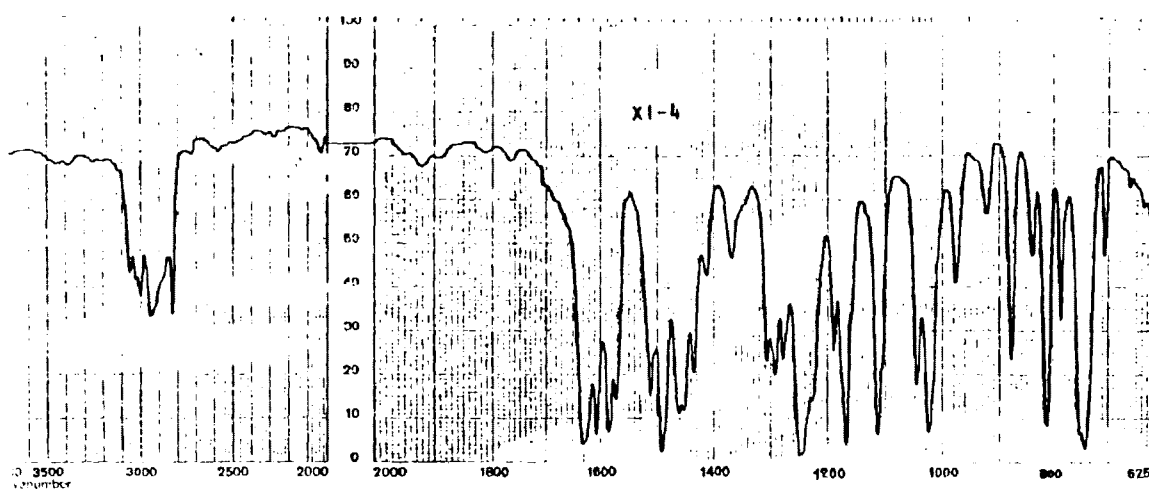
DATE: 16-11-78

OPERATOR:

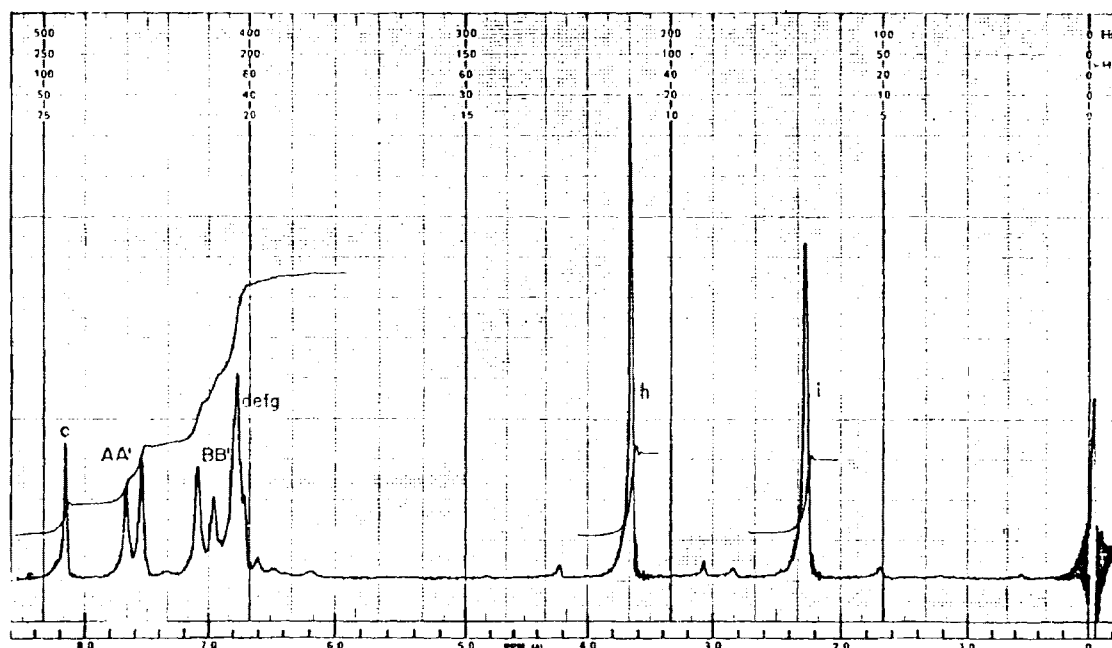


3060(v. tens. C-H arom.), 2950(v. tens. C-H alif.), 2830(v. tens. C-H metoxi), 1625(v. tens. C=N), 1580 y 1490(v. tens. C=C e.e.p.), 1460(v. flex. C-H antisim.), 1470(v. flex. C-H sim.), 1245(v. - tens. C-O metoxi), 115 y 1020(v. flex. C-H e.e.p.), 755(v. flex.- C-H f.d.p.) cm^{-1} .





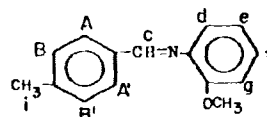
3060(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 2830(v. tens. C-H metoxi), 1630(v. tens. C=N), 1580 y 1490(v. tens. C=C e.e.p.), 1460(v. flex. antisim. C-R), 1370(v. flex. C-H sim.), 1250(v. tens. C-O metoxi), 1110 y 1025(v. flex. C-H e.e.p.), 810 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



SWEEP OFFSET(Hz): 0
SPECTRUM AMPLITUDE: 5.0
INTEGRAL AMPLITUDE: 6
SPINNING RATE(RPS): 40

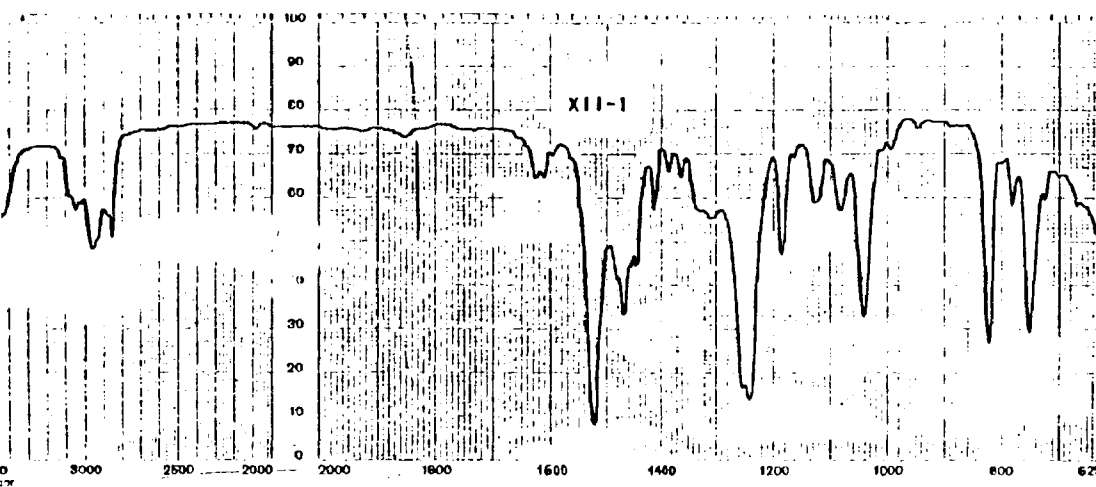
MANUAL
SWEEP TIME(SEC): 15
SWEEP WIDTH(Hz): 10
FILTER: 100
RF POWER LEVEL: 90.5

AUTO
SAMPLE: XI-4
SOLVENT: CCl₄

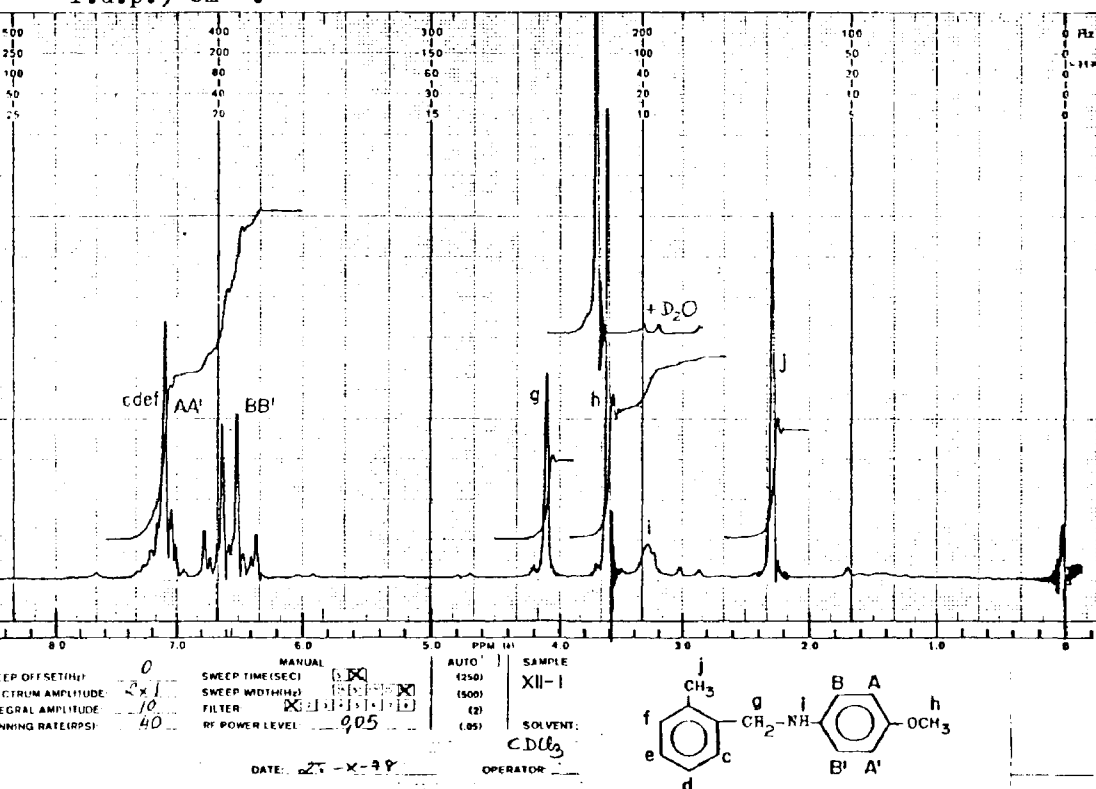


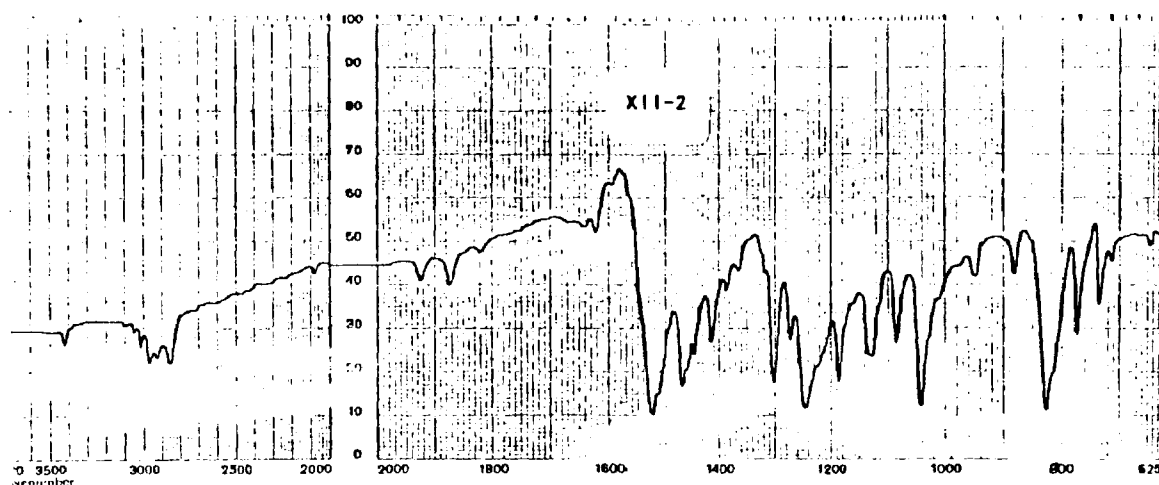
DATE: 12-1-77

OPERATOR:

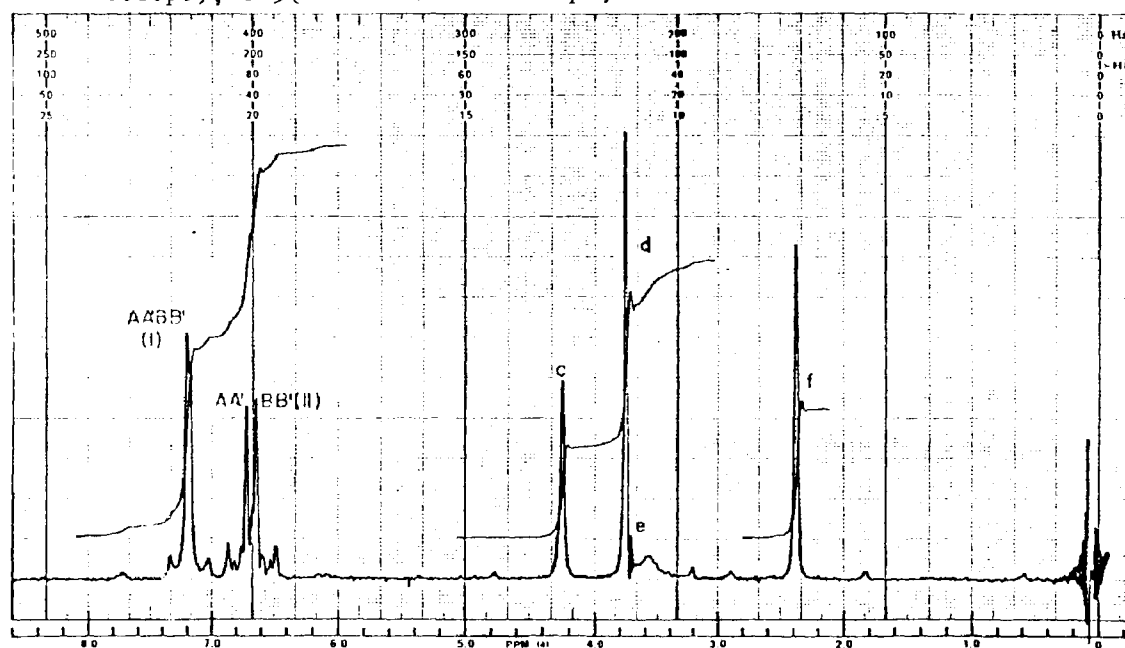


3440(v. tens. N-H), 3040(v. tens. C-H arom.), 2960(v. tens. C-H alif.), 2850(v. tens. C-H metoxi), 1625(v. flex. N-H), 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1470(v. flex. C-H alif.), 1240(v. tens. C-O metoxi), 1185 y 1040(v. flex. C-H e.e.p.), 820 y 750(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3420(v. tens. N-H), 3050(v. tens. C-H arom.), 2970(v. tens. C-H alif.), 2850(v. tens. C-H metoxi), 1620(v. flex. N-H), 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1470(v. flex. C-H alif.), 1300(v. flex. C-H twisting), 1245(v. tens. C-O metoxi), 1185 y 1040(v. flex. C-H e.e.p.), 825(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

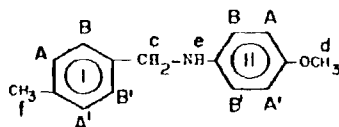


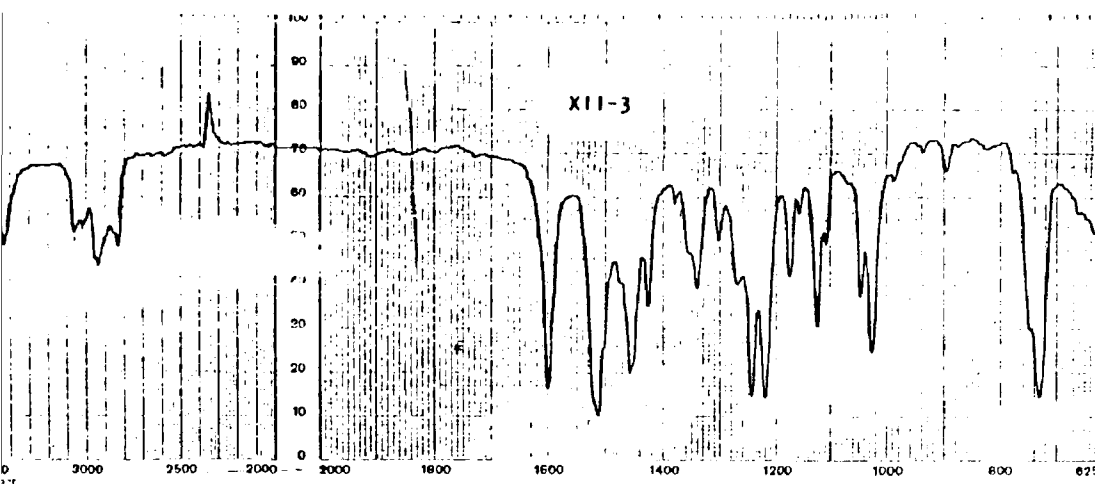
SWEEP OFFSET(Hz) 0
SPECTRUM AMPLITUDE 10x10
INTEGRAL AMPLITUDE 10
SPINNING RATE(RPS) 40

MANUAL
SWEEP TIME(SEC) 5.0
SWEEP WIDTH(Hz) 100
FILTER 100
RF POWER LEVEL 100

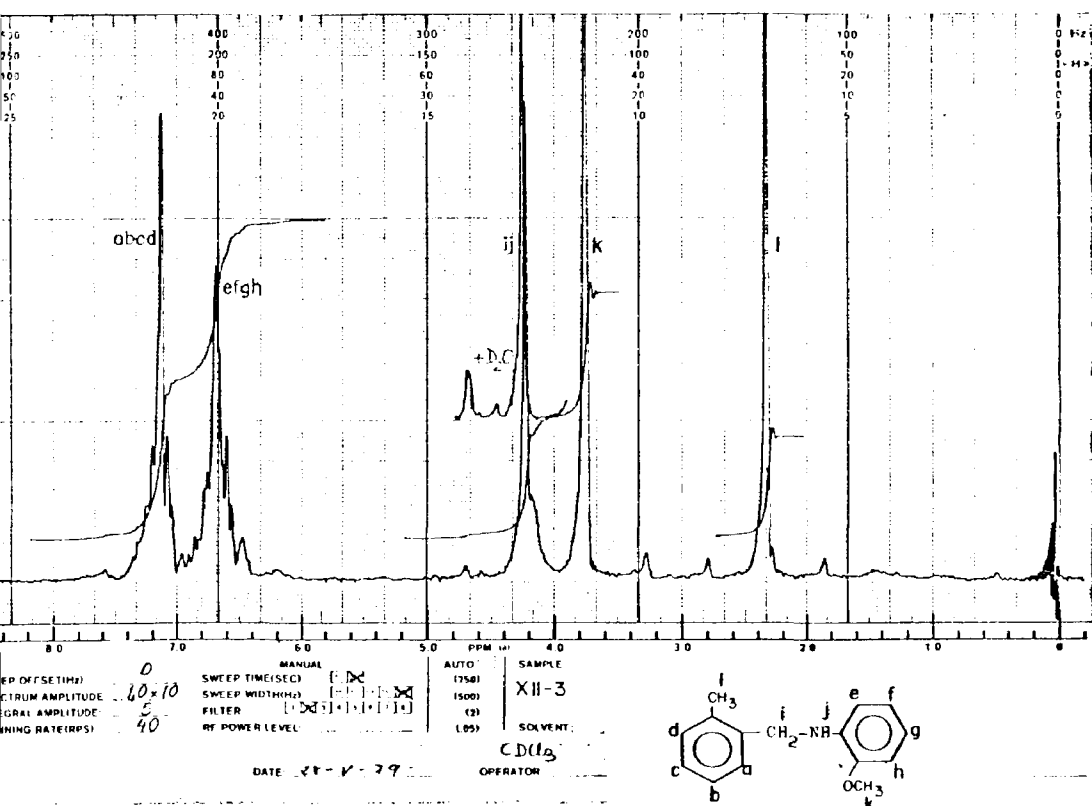
AUTO
SAMPLE
XII-2
SOLVENT
 CDCl_3
OPERATOR

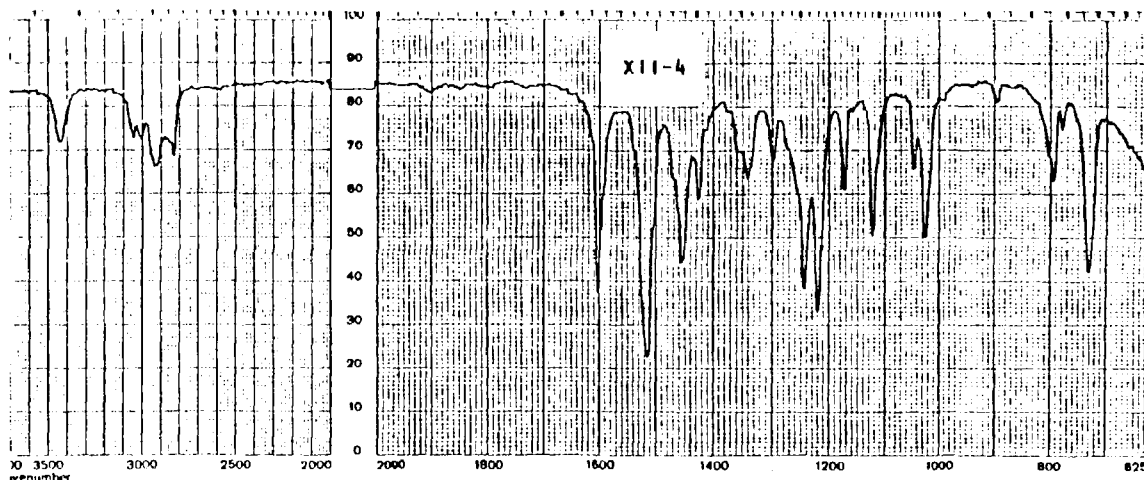
DATE 16-10-72



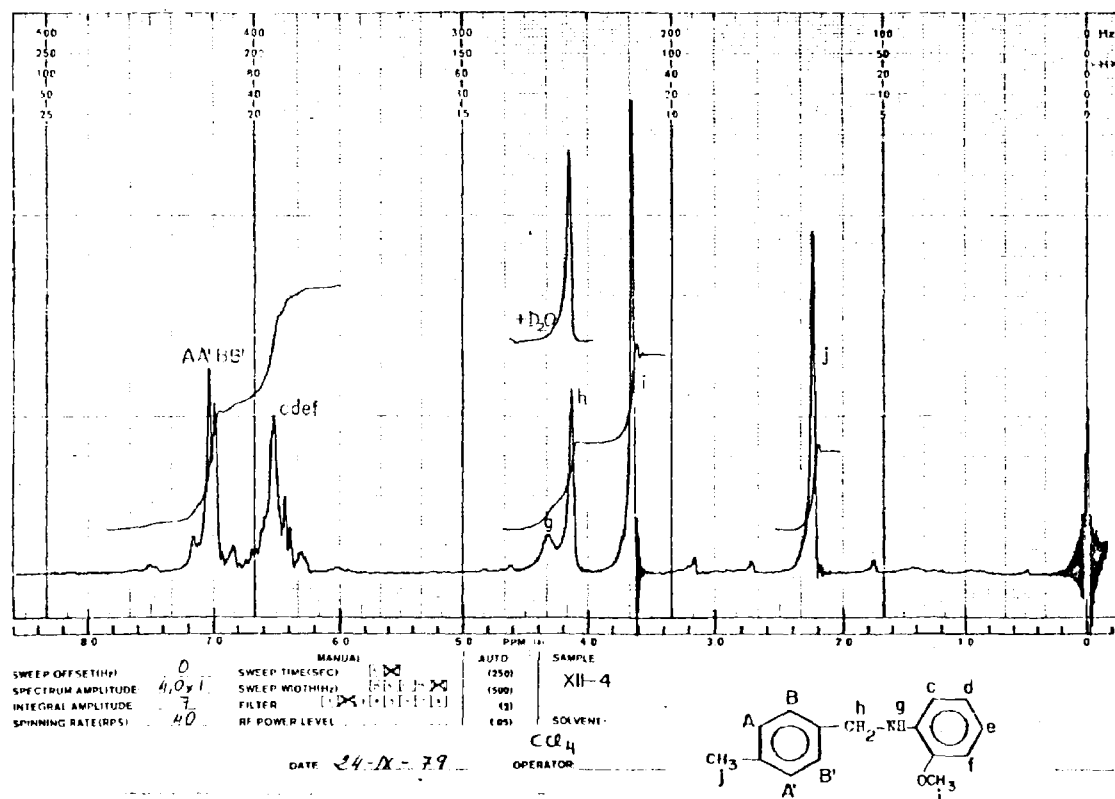


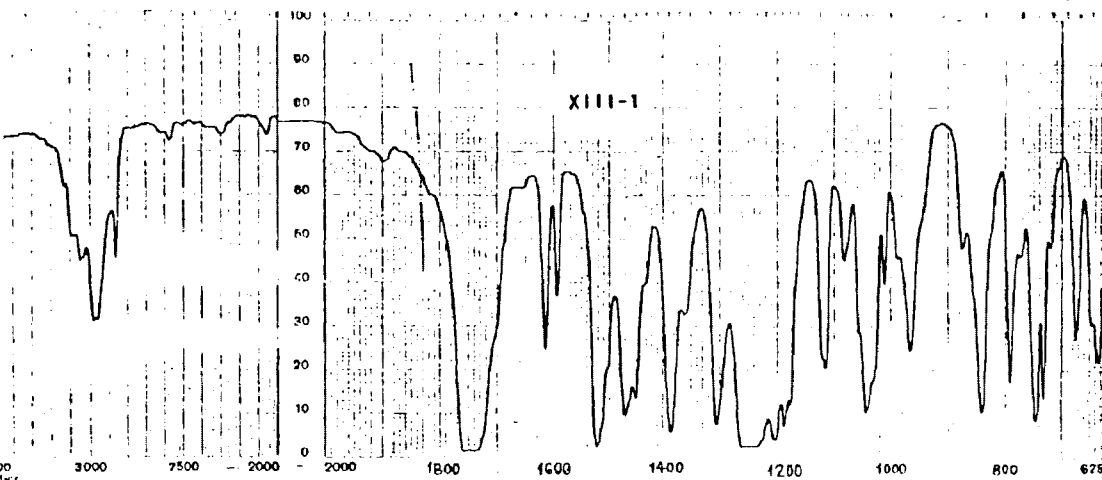
3440(v. tens. N-H), 3060(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 2830(v. tens. C-H metoxi), 1600 y 1510(v. tens. C-C e.e.p.), 1455(v. flex. C-H alif.), 1240(v. tens. C-O), 1220 y 1025(v. flex. C-H e.e.p.), 730(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



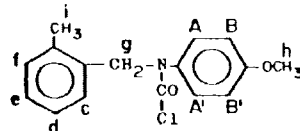
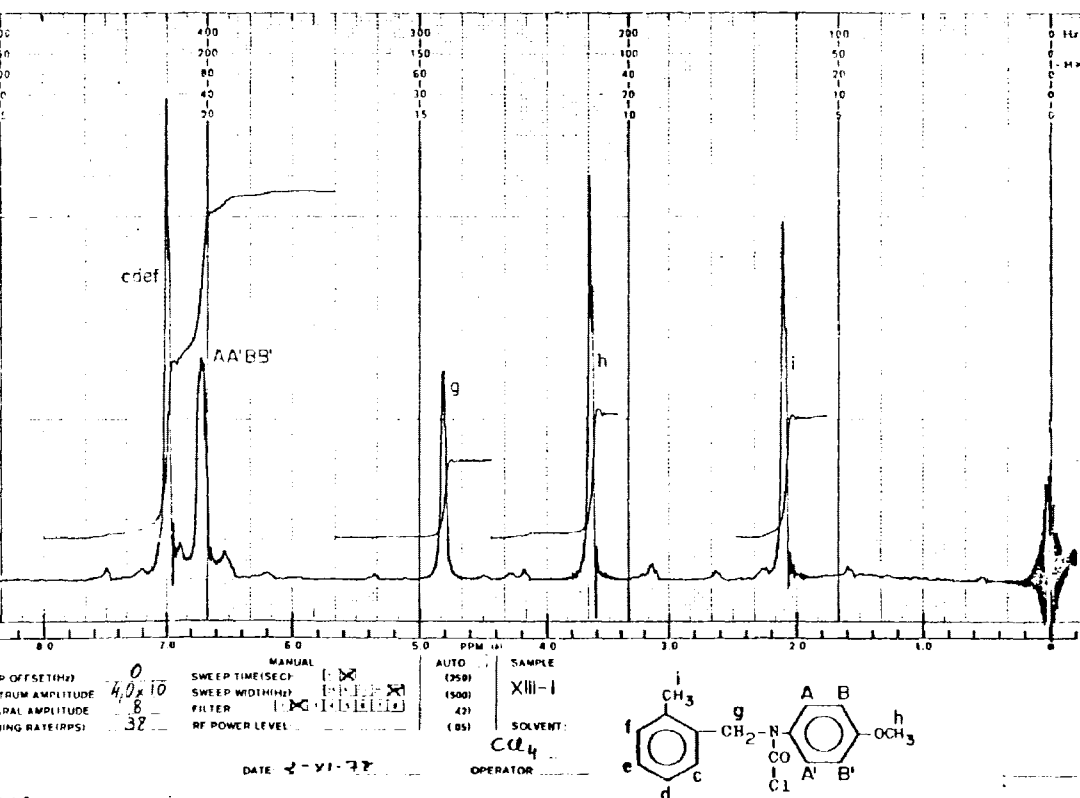


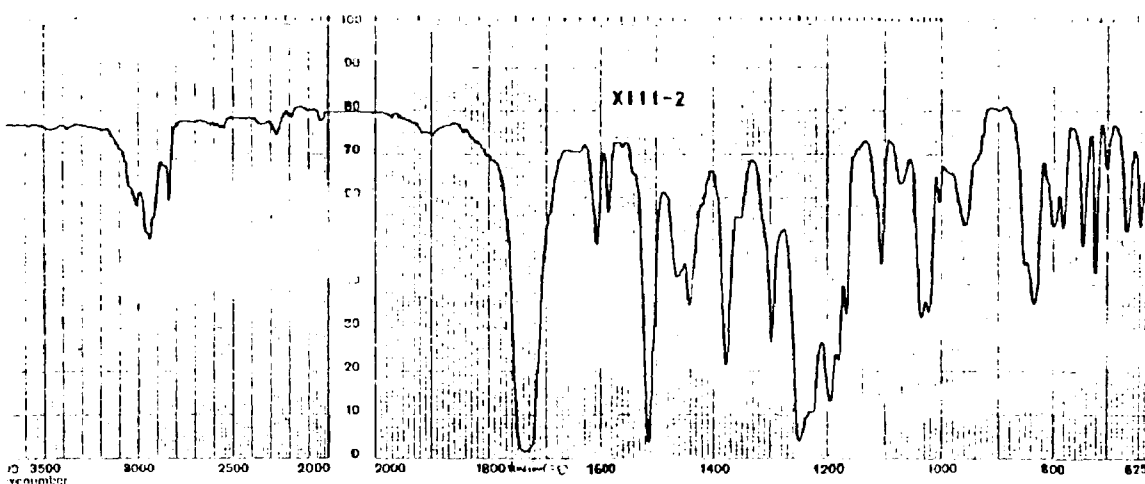
3440(v. tens. N-H), 3040(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 2830(v. tens. C-H metoxi), 1600 y 1515(v. tens. C=C e.e.p.) 1455(v. flex. C-H alif.), 1240(v. tens. C-O), 1220 y 1025(v. flex. C-H e.e.p.), 795 y 730(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



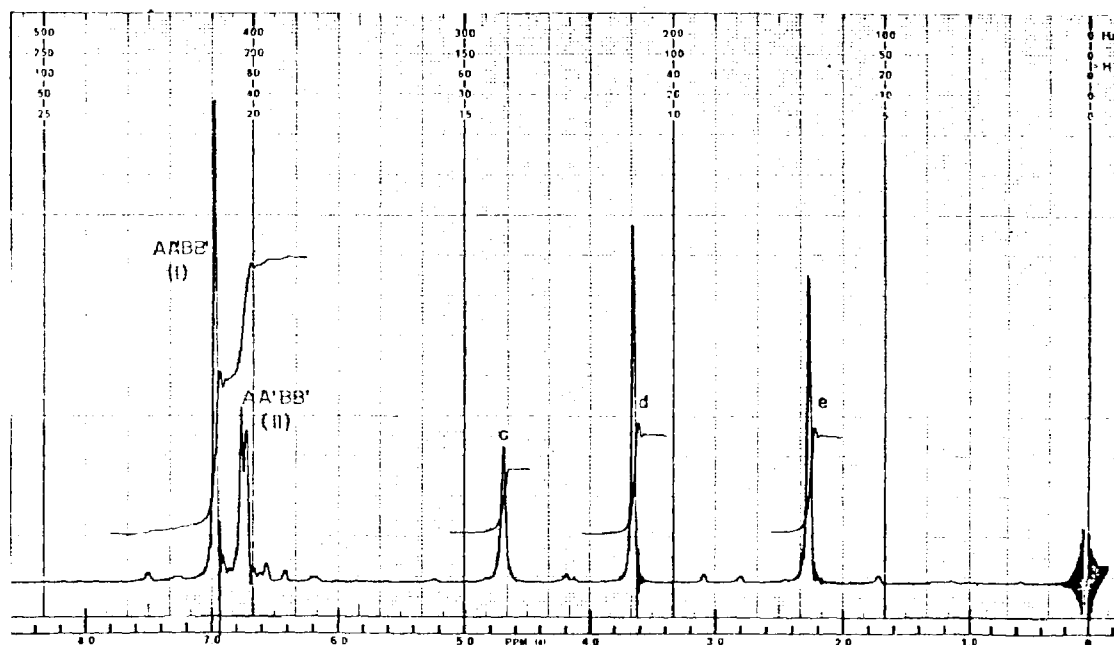


3040(v. tens. C-H arom.), 2970(v. tens. C-H alif.), 2860(v. tens. C-H metoxi), 1745(v. tens. C=O), 1610 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1470(v. flex. C-H alif.), 1385(v. flex. C-H sim.), 1305(v. flex.-C-H twistting), 1250(v. tens. C-O metoxi), 1205 y 1040(v. flex. -C-H e.e.p.), 840 y 750(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3030(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 2840(v. tens. C-H metoxi), 1735(v. tens. C=O), 1610 y 1510(v. tens. C=C e.e.p.), 1440(v. flex. C-H antisim.), 1380(v. flex. C-H sim.), 1300(v. flex. C-H twisting), 1250(v. tens. C-O), 1199 y 1035(v. flex. C-H e.e.p.), 835(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

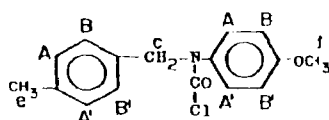


SWEEP OFF SETTING: 0
SPECTRUM AMPLITUDE: 40
INTEGRAL AMPLITUDE: 10
SPINNING RATE (PS): 40

MANUAL
SWEEP TIME (SEC): 1.0
SWEEP WIDTH (Hz): 100
FILTER: 0.05
RF POWER LEVEL: 0.05

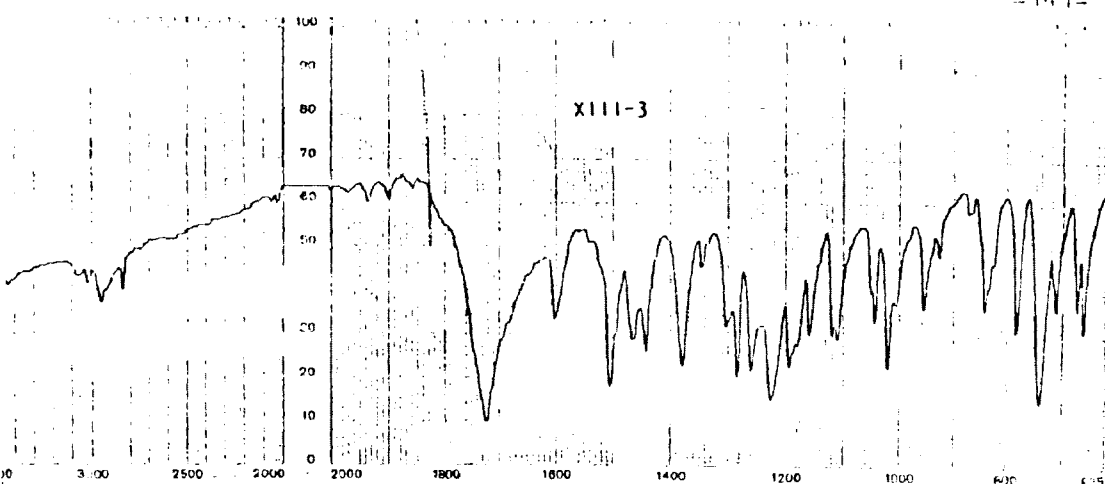
AUTO
(250)
(500)
(1000)
(1500)
(2000)
(2500)
(3000)
(3500)
(4000)
(4500)
(5000)
(5500)
(6000)
(6500)
(7000)
(7500)
(8000)
(8500)
(9000)
(9500)
(10000)

SAMPLE: XII-2
SOLVENT: CCl₄

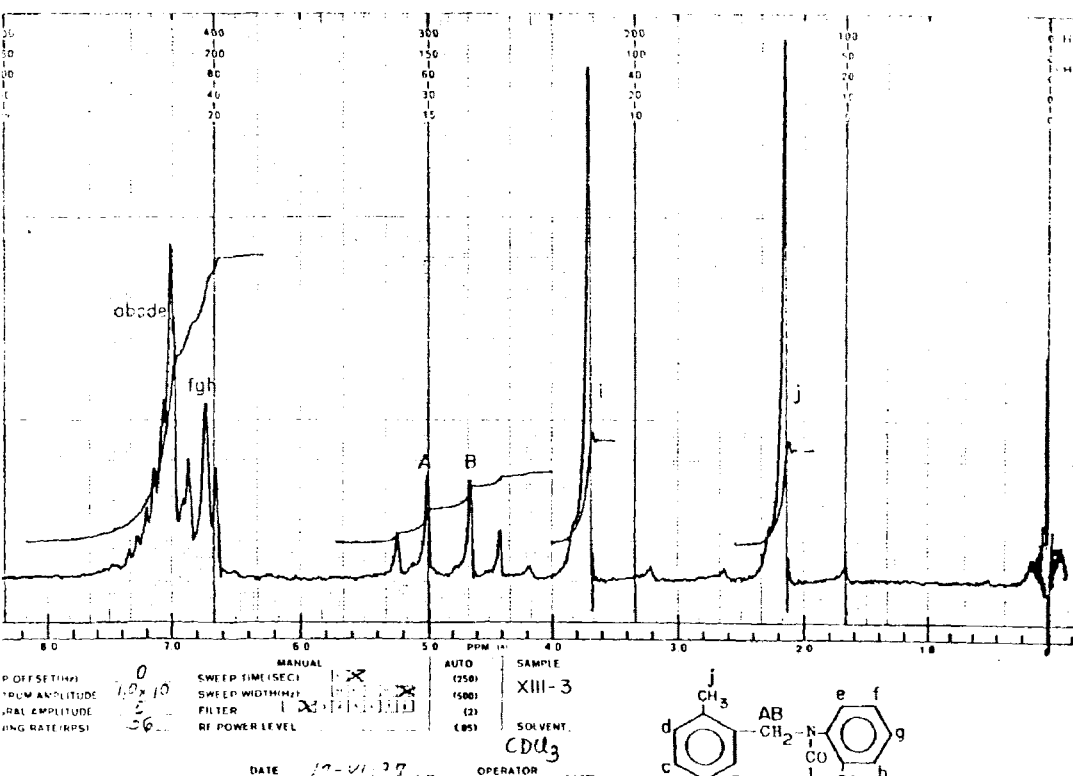


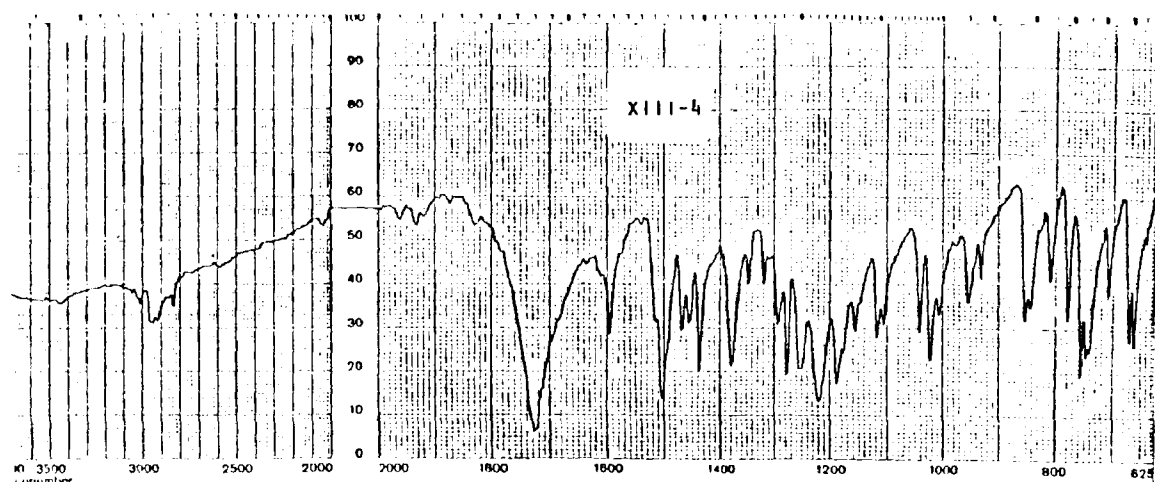
DATE 2-9-77

OPERATOR

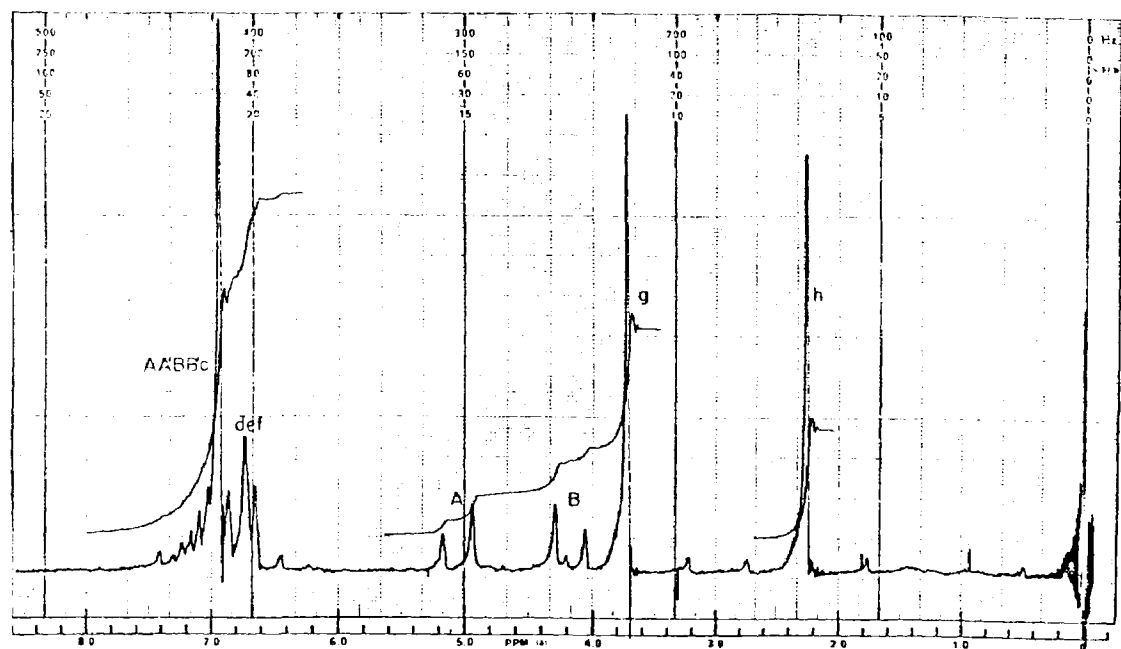


3030(v. tens. C-H arom.), 2950(v. tens. C-H alif.), 2840(v. tens. C-H metoxi), 1720(v. tens. C=O), 1600 y 1505(v. tens. C=C e.e.p.), 1440(v. flex. C-H alif.), 1380(v. flex. C-H sim.), 1280(v. flex. C-H twisting), 1225(v. tens. C-O), 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3020(v. tens. C-H arom.), 2950(v. tens. C-H alif.), 2840(v. tens. C-H metoxi), 1725(v. tens. C=O), 1595 y 1500(v. tens. C=C e.e.p.), 1440(v. flex. C-H alif.), 1380(v. flex. C-H sim.), 1280(v. flex.-C-H twisting), 1220(v. tens. C-O), 850 y 755(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

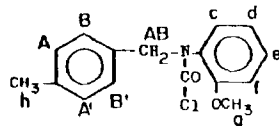


SWEEP OFFSET(M) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 6.3 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE 8
 SPINNING RATE(PPS) 40

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 1-2
 SWEEP WIDTH(Hz) 100
 FILTER 100
 RF POWER LEVEL 0.05

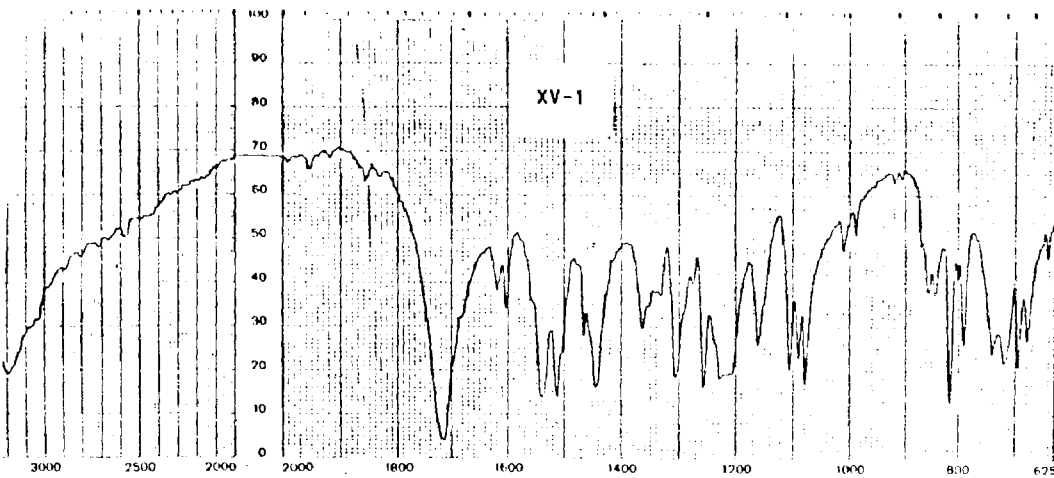
AUTO
 (250)
 (500)
 (3)
 (95)

SAMPLE
 XIII-4
 SOLVENT
 CCl₄

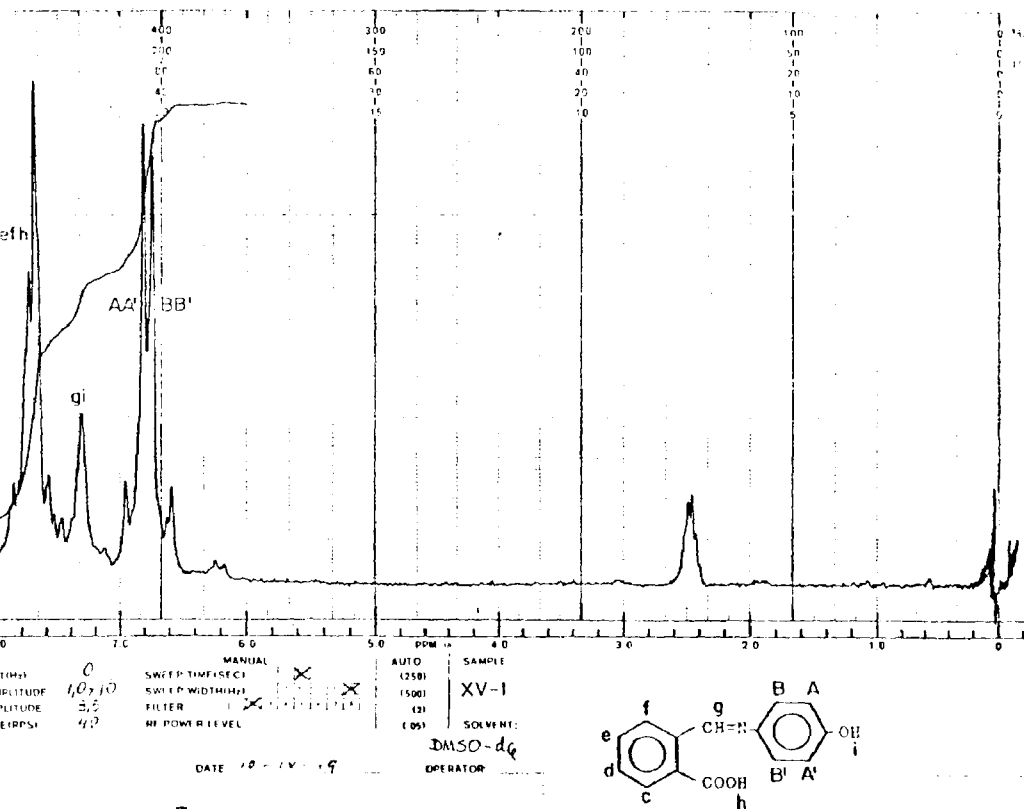


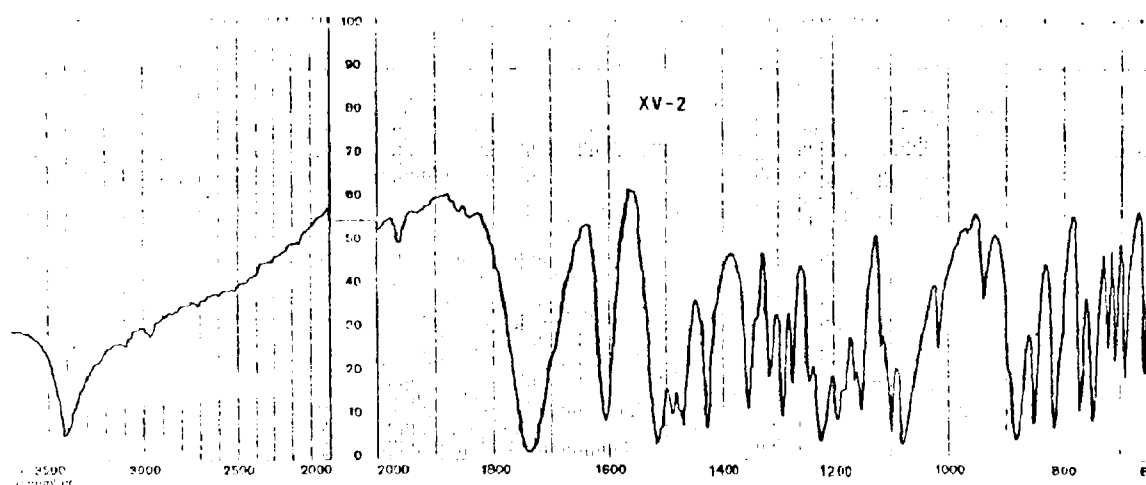
DATE 1-1-79

OPERATOR

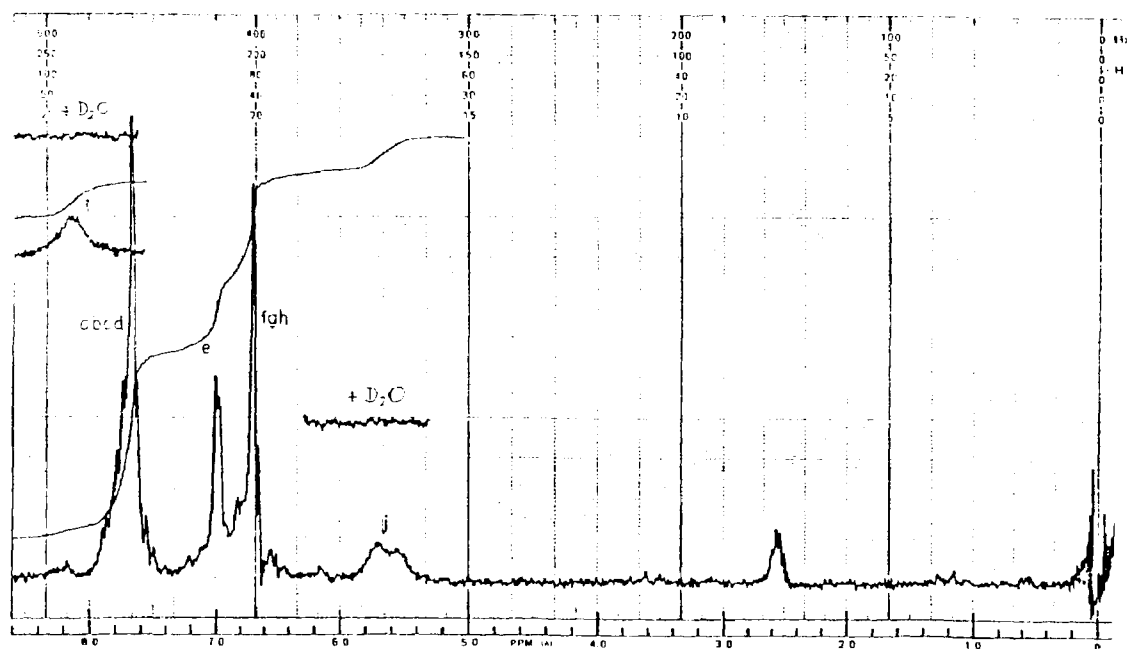


3360(v. tens. O-H fenol), 3200(v. tens. O-H ácido), 3030(v. tens. C-H arom.), 1720(v. tens. C=O), 1620(v. tens. C=N), 1600 y 1510 - (v. tens. C=C e.e.p.), 1445, 1310 y 1230(v. tens. C-O y flex. O-H) 1080(v. flex. C-H e.e.p.), 820 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3400(v. tens. O-H), 3090(v. tens. C-H arom.), 1740(v. tens. C=O), 1610(v. tens. C=N y C=C e.e.p.), 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1430, 1290 y 1220(v. tens. C-O y flex. O-H), 1080(v. flex. C-H e.e.p.), 880, 815 y 750(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

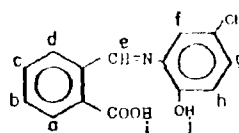


SWEEP OFFSET(Hz) 70
SPECTRUM AMPLITUDE 20x10
INTEGRAL AMPLITUDE 38
SPINNING RATE(RPS) 38

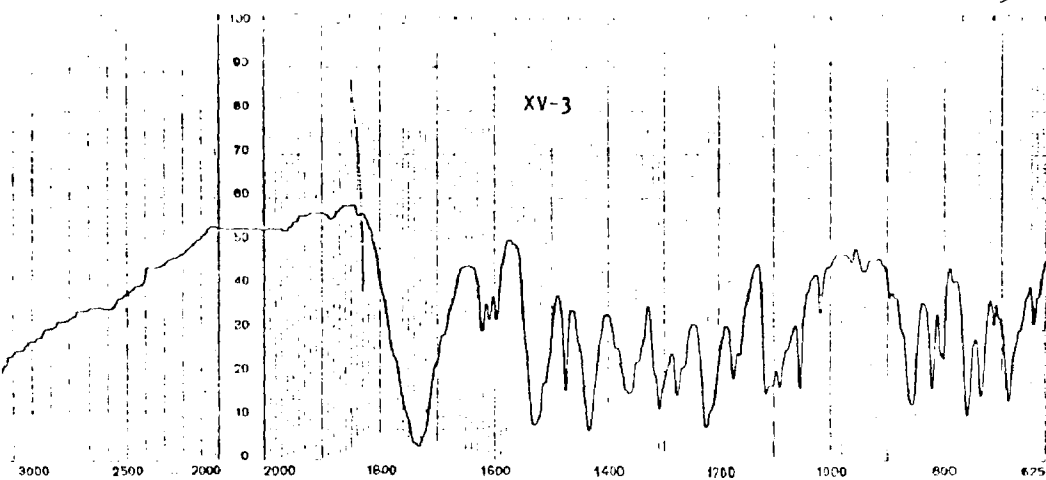
MANUAL
SWEEP TIME(SEC) 1.00
SWEEP WIDTH(Hz) 1.00
FILTER 1.00
RF POWER LEVEL 1.00

AUTO
SAMPLE XV-2
SOLVENT CDCl₃
MSO-d₆
OPERATOR

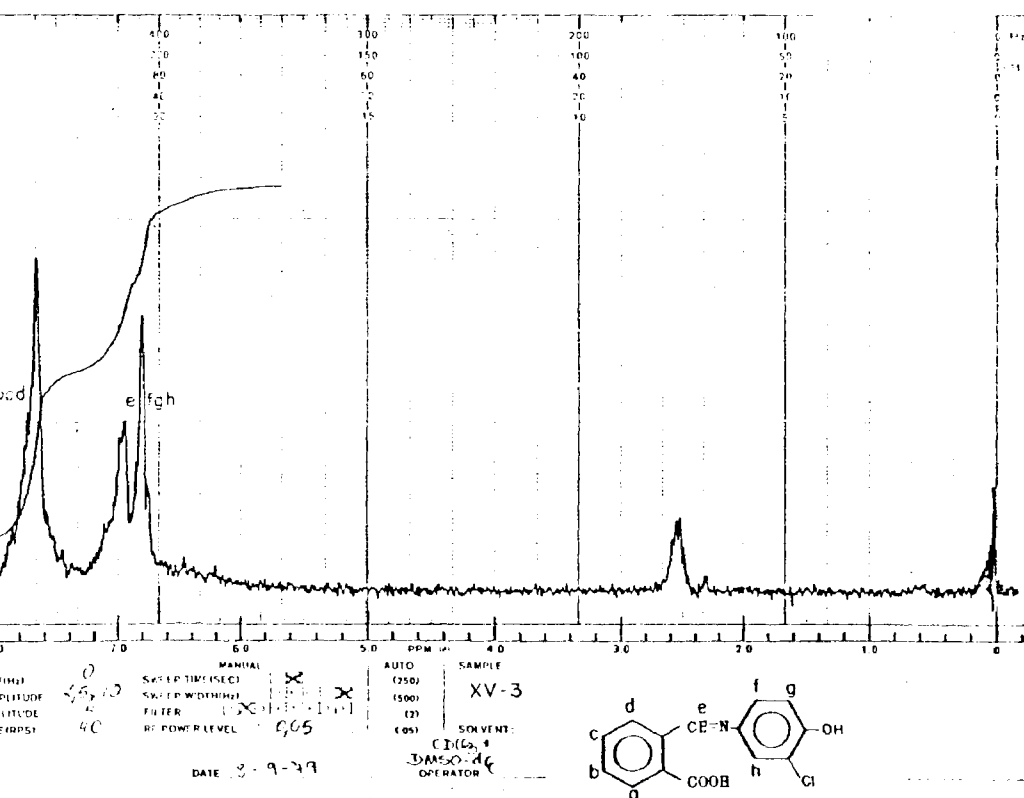
DATE 3-11-77

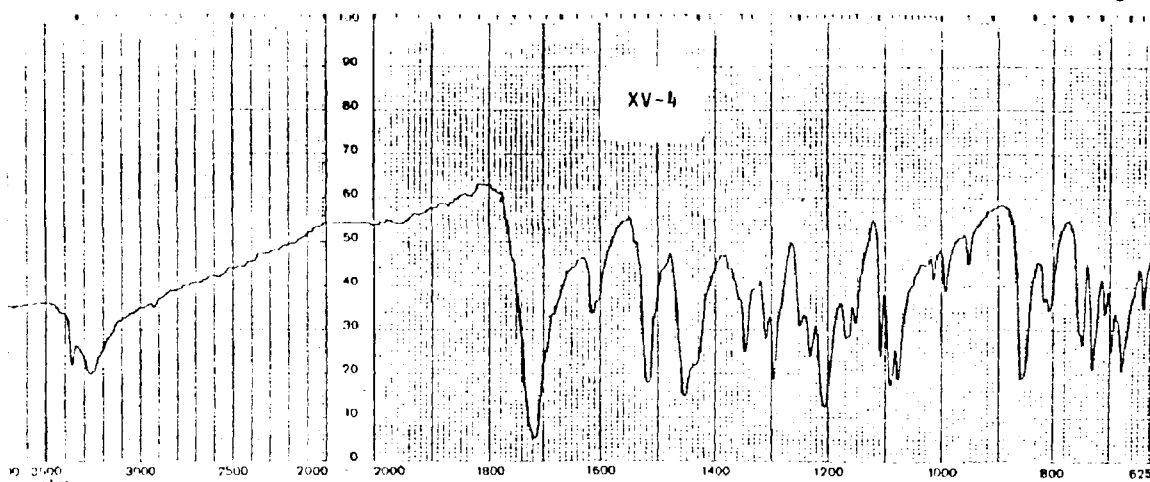


-145-

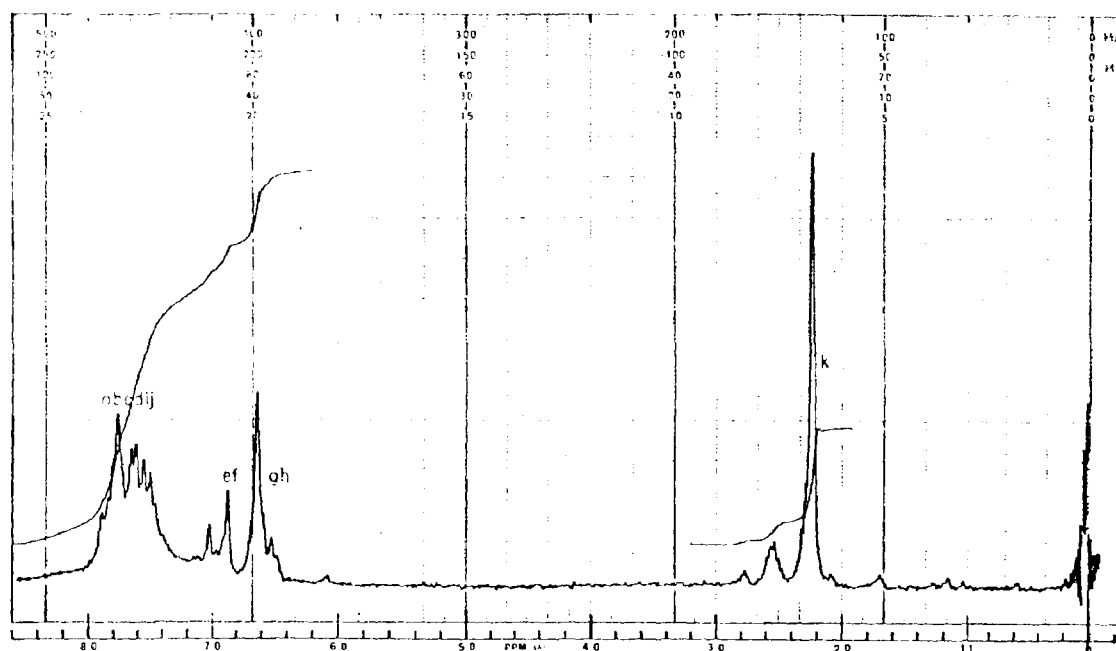


3400(v. tens. O-H fenol), 3290(v. tens. O-H ácido), 1730(v. tens. C=O), 1620(v. tens. C=N), 1600 y 1530(v. tens. C=C e.e.p.), 1430, 1310 y 1220(v. tens. C-O y flex. O-H), 1055(v. flex. C-H e.e.p.), 860, 820 y 760(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

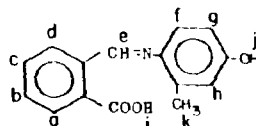




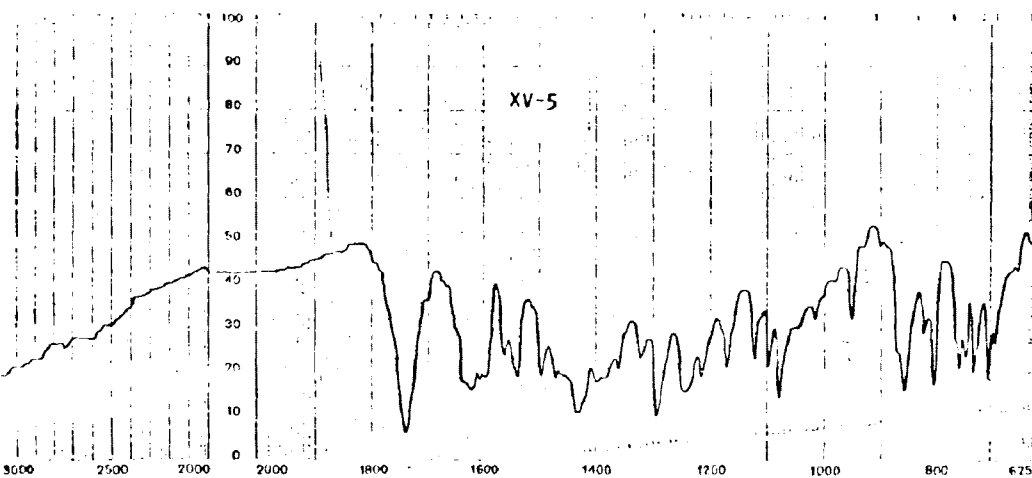
3360(v. tens. O-H fenol), 3270(v. tens. O-H ácido), 2930(v. tens. C-H alif.), 1720(v. tens. C=O), 1615(v. tens. C=N y C=C e.e.p.), - 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1455(v. flex. C-H antisim.), 1295 y - 1210(v. tens. C-O y flex. O-H), 1090(v. flex. C-H e.e.p.), 860, - 810 y 730(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



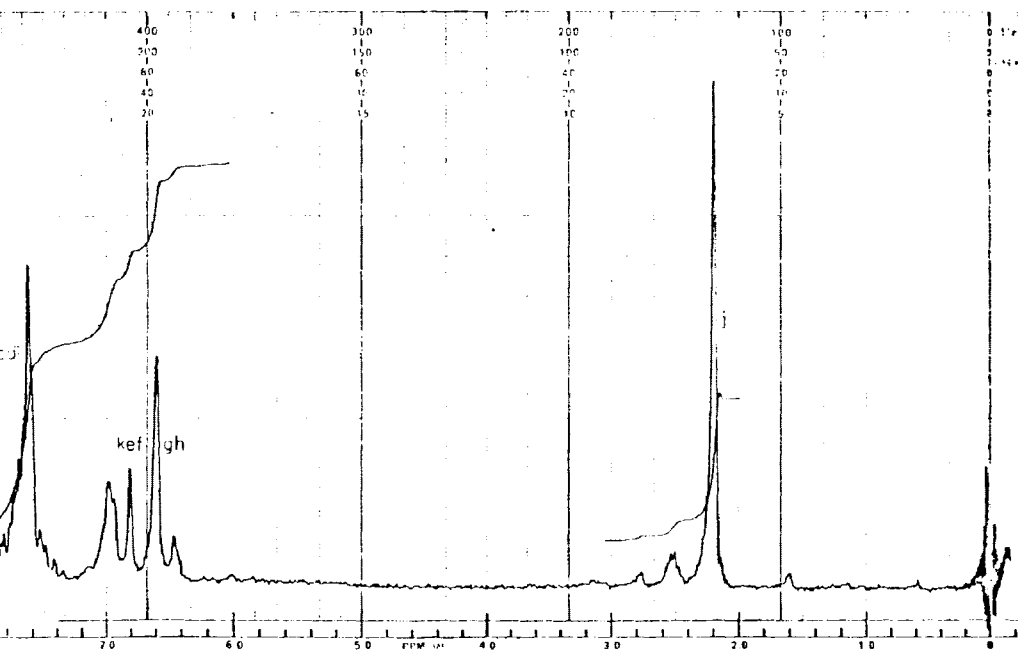
SWEEP OFFSET(M) 0
SPECTRUM AMPLITUDE 10
INTEGRAL AMPLITUDE 5
SPINNING RATE(RPS) 40
MANUAL
SWEEP TIME(SEC) X
SWEEP WIDTH(Hz) X
FILTER X
RF POWER LEVEL 0.05
DATE 11-11-77
SAMPLE XV-4
SOLVENT: $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$
OPERATOR



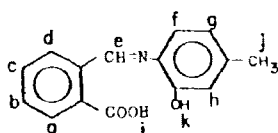
-147-

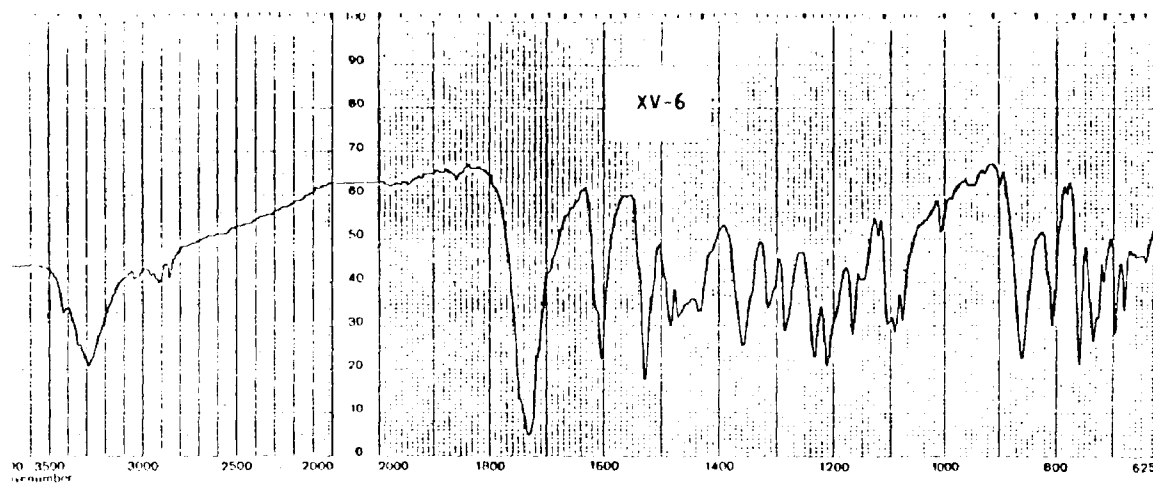


3460(v. tens. O-H fenol), 3200(v. tens. O-H ácido), 3040(v. tens. C-H arom.), 2960(v. tens. C-H alif.), 1740(v. tens. C=O), 1620(v. tens. C=N), 1590 y 1500(v. tens. C=C e.e.p.), 1430, 1290 y 1240 - (v. tens. C-O y flex. C-H), 1080(v. flex. C-H e.e.p.), 860, 805 y 760(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

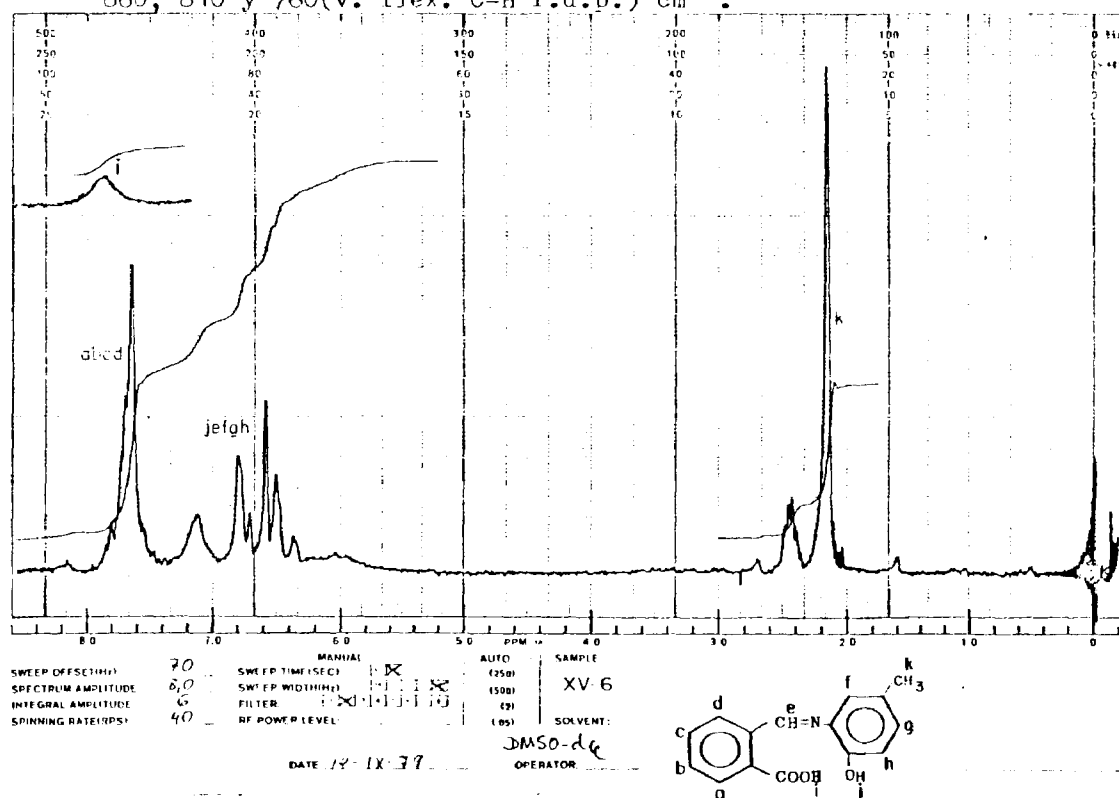


MANUAL
 SWEEP TIME (SEC) 10
 SWEEP WIDTH (Hz) 10
 FILTER X
 RF POWER LEVEL 40
 DATE 4-18-79
 SAMPLE XV-5
 SOLVENT: DMSO-d₆
 OPERATOR

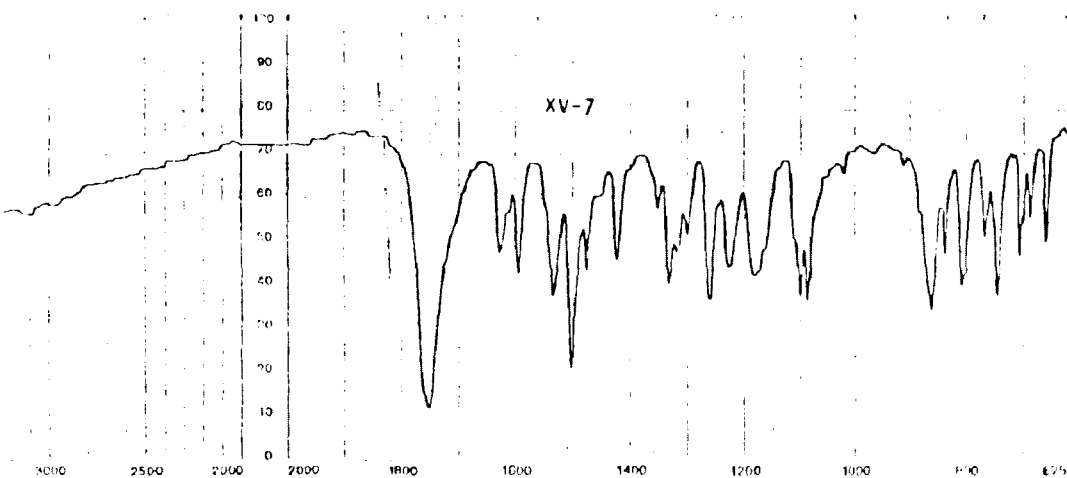




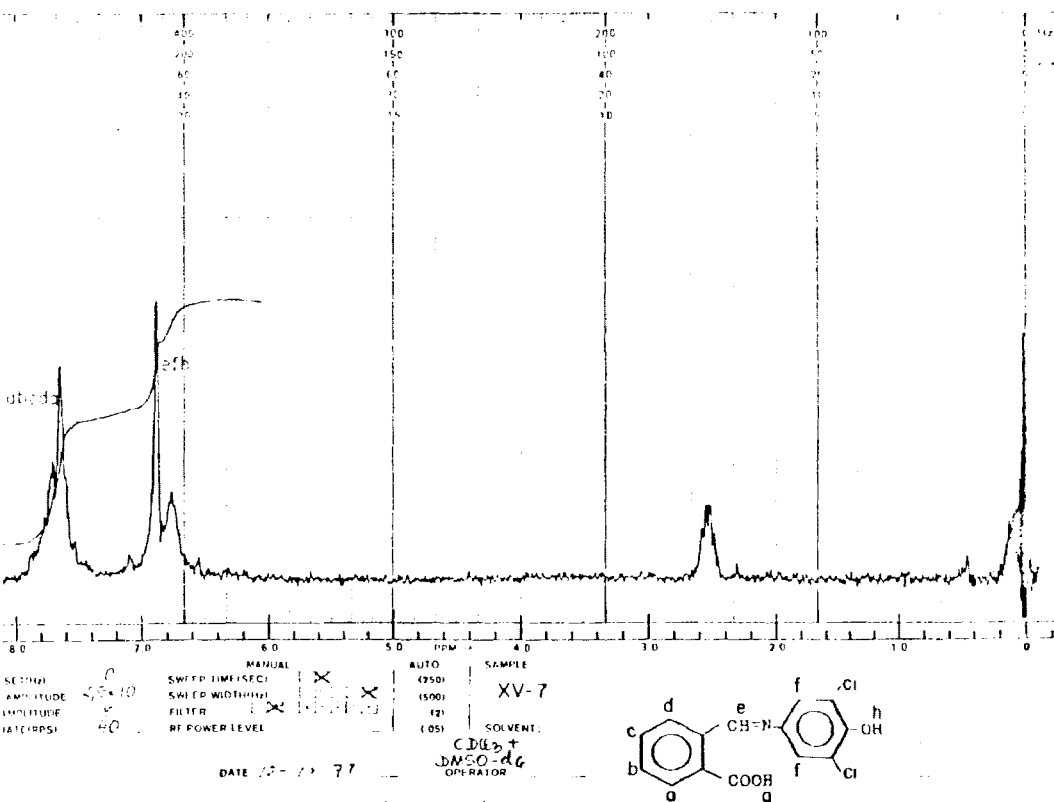
3420(v. tens. O-H fenol), 3290(v. tens. O-H ácido), 2920 y 2860 -
 (v. tens. C-H alif.), 1730(v. tens. C=O), 1610(v. tens. C=N), -
 1605 y 1530(v. tens. C=C e.e.p.), 1470(v. flex. C-H antisim.), -
 1360 y 1210(v. tens. C-O y flex. O-H), 1090(v. flex. C-H e.e.p.),
 860, 810 y 760(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

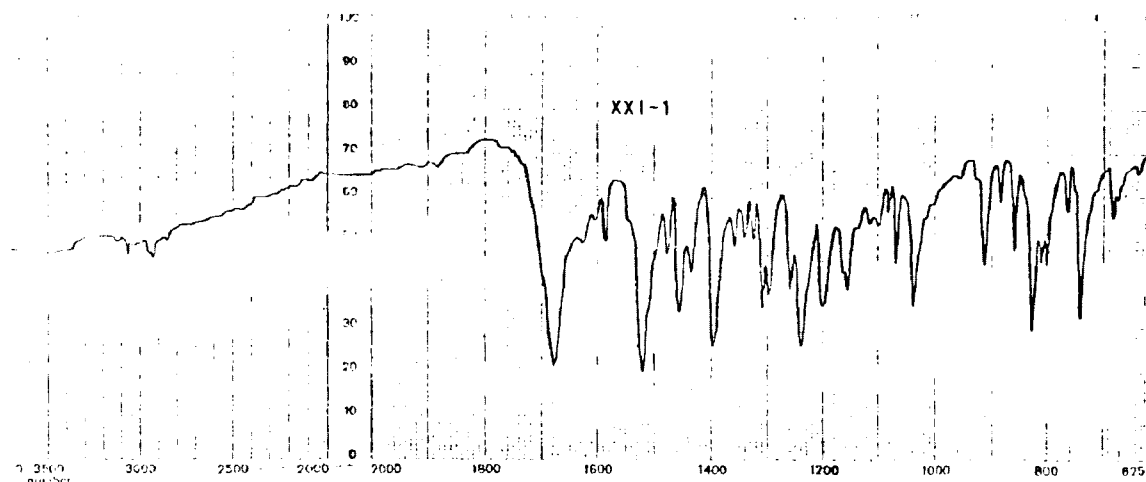


-170-

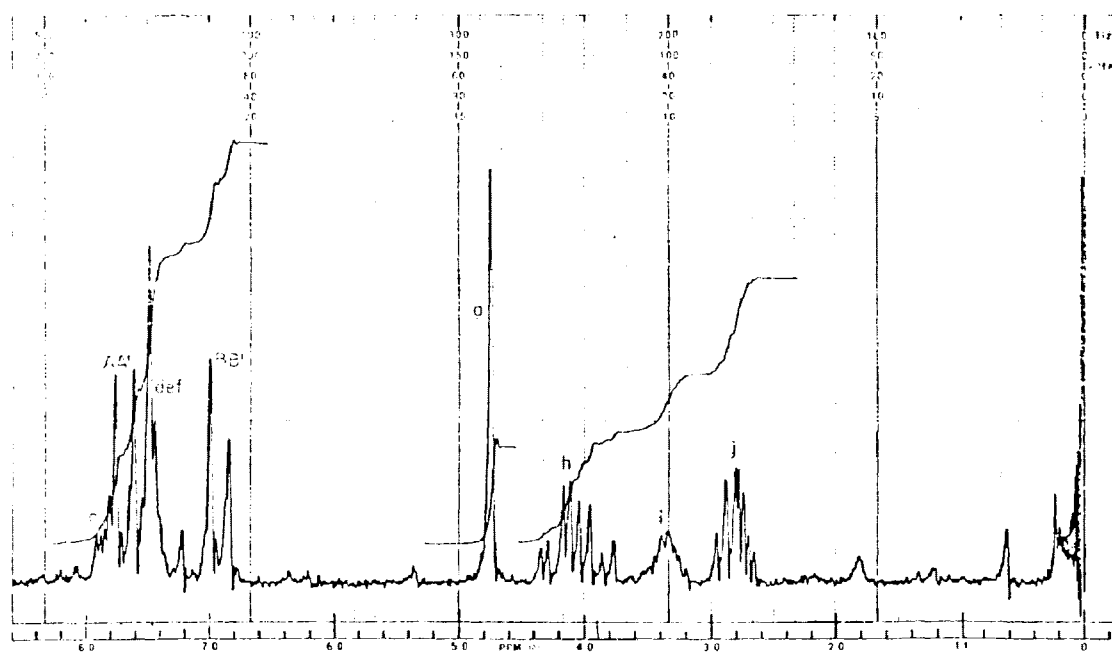


3660(v. tens. O-H fenol), 3400(v. tens. O-H ácido), 3100(v. tens. C-H arom.), 1750(v. tens. C=O), 1630(v. tens. C=N), 1525 y 1500 - (v. tens. C=C e.e.p.), 1330 y 1260(v. tens. C-O y flex. O-H), - 1090(v. flex. C-H e.e.p.), 860 y 745(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3060(v. tens. C-H arom.), 2950(v. tens. C-H alif.), 2850(v. tens. C-H alcoxi), 1680(v. tens. C=O), 1585 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1455(v. flex. C-H alif.), 1310(v. tens. C-N), 1240(v. tens. C-O), 1200(v. flex. C-H twisting), 1040(v. flex. C-H rocking), 825 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



SWEET GIKETHS
SPECTRUM AMPLITUDE
INTEGRAL AMPLITUDE
SPINNING RATE (RPS)

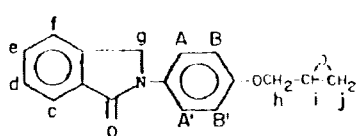
0
6.5 x 10
C
45

MANUAL
SWEEP TIME (SEC)
SWEEP WIDTH (Hz)
FILTER
RF POWER LEVEL

1:2
1:2
1:2
1:2
1:2

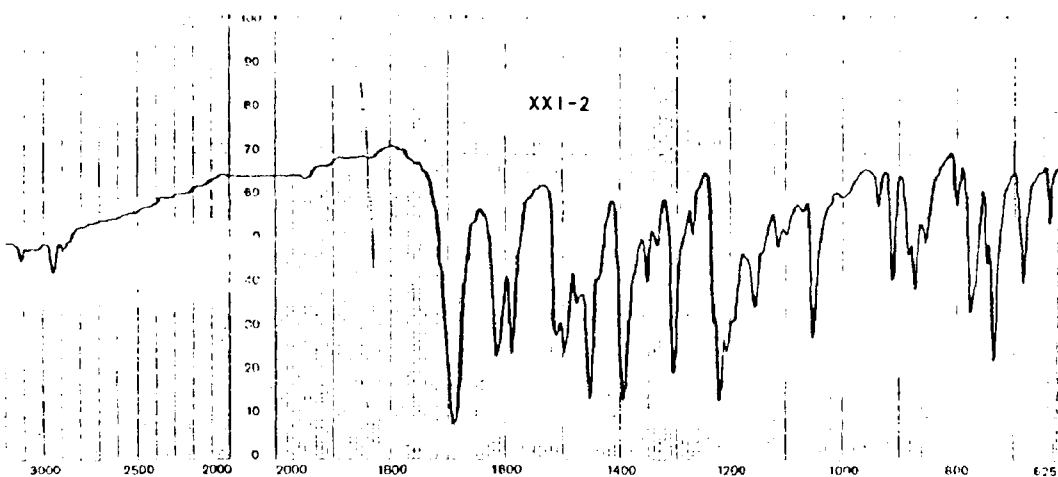
AUTO
(250)
(500)
(1)
(0.5)

SAMPLE
XXI-1
SOLVENT
CDCl₃

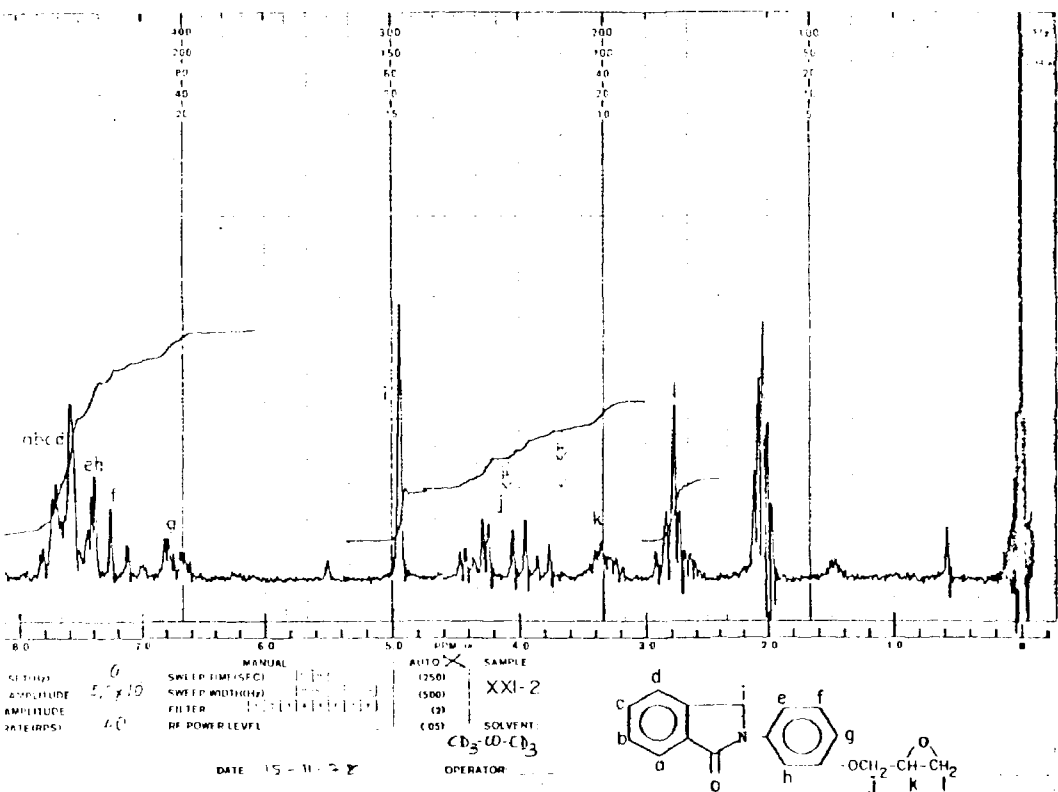


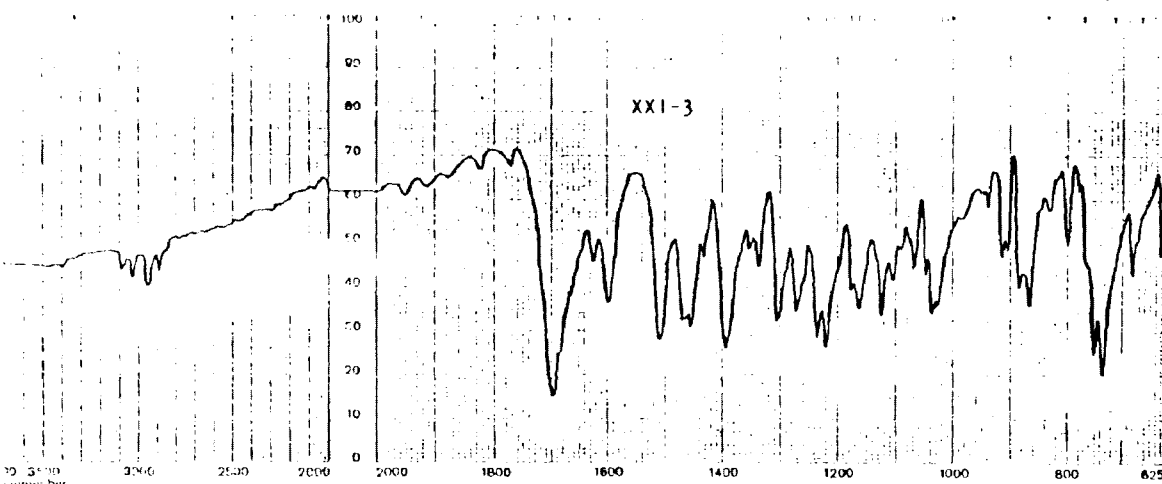
DATE 17-VII-72

OPERATOR

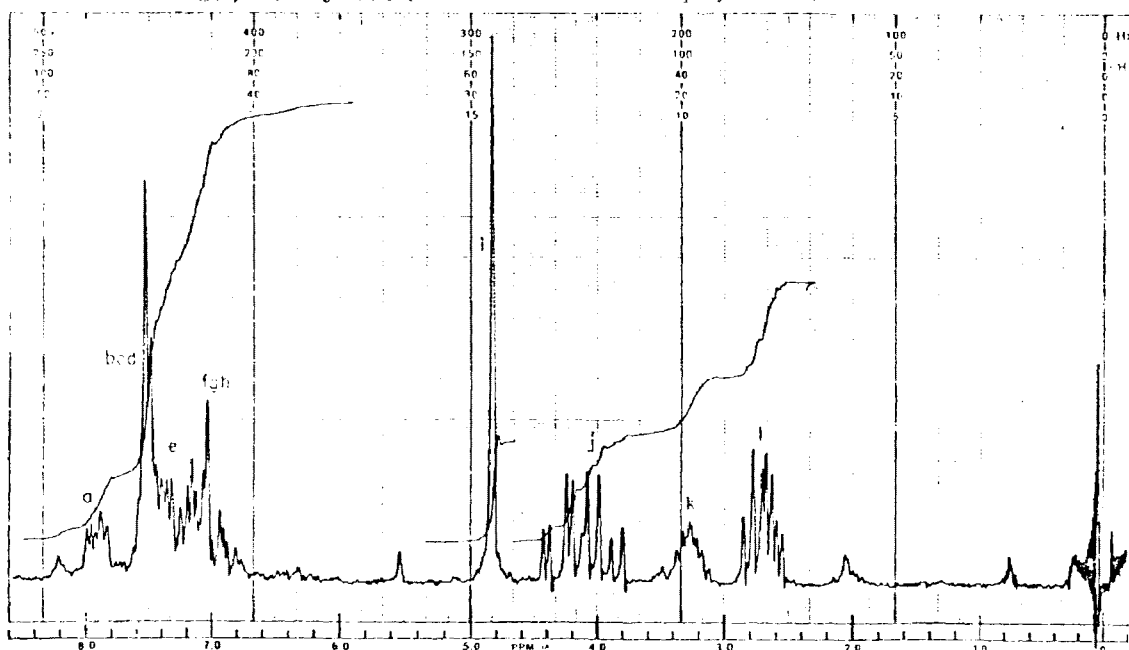


3120(v. tens. C-H arom.), 2950(v. tens. C-H alif.), 2890(v. tens. C-H alcoxi), 1690(v. tens. C=O), 1590 y 1500(c. tens. C=C e.e.p.), 1450(v. tens. C-H alif.), 1305(v. tens. C-N), 1220(v. tens. C-O), 1050(v. flex. C-H rocking), 870, 780 y 735(v. flex. C-H f.d.p.) - cm^{-1} .





3090 y 3030(v. tens. C-H arom.), 2950(v. tens. C-H alif.), 2890 - (v. tens. C-H alcoxi), 1700(v. tens. C=O), 1600 y 1510(v. tens. - C=C e.e.p.), 1455(v. flex. C-H alif.), 1305(v. tens. C-N), 1235 - (v. flex. C-H twisting), 1220(v. tens. C-O), 1040(v. flex. C-H - rocking), 750 y 735(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



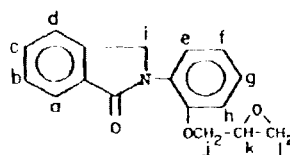
SWEPT OFF SETTING: 0
SPECTRUM AMPLITUDE: 4.0 x 10
INTEGRAL AMPLITUDE: 5
SPINNING RATE (PPS): 44

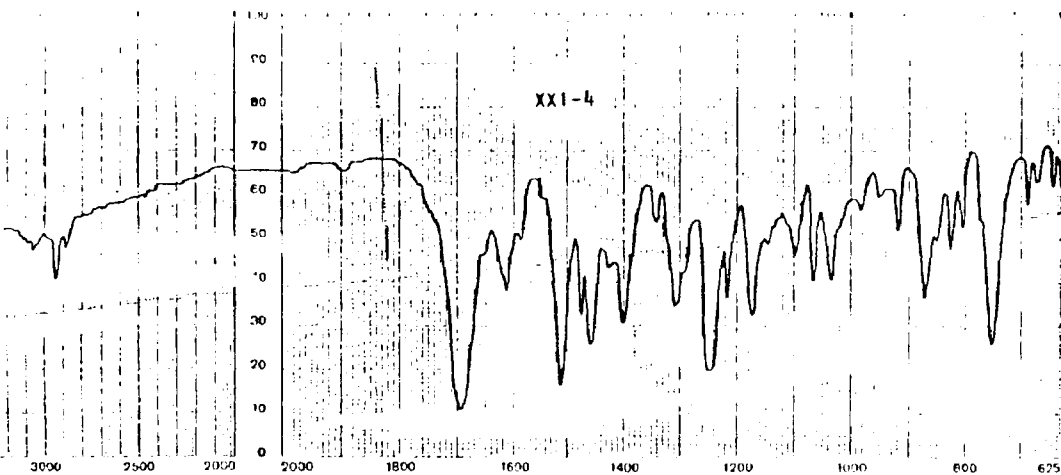
MANUAL
SWEEP TIME (SEC): 1.0
SWEEP WIDTH (Hz): 1.0
FILTER: 1.0
RF POWER LEVEL: 1.0

AUTO X
SAMPLE: XXI-3
SOLVENT: CDCl₃

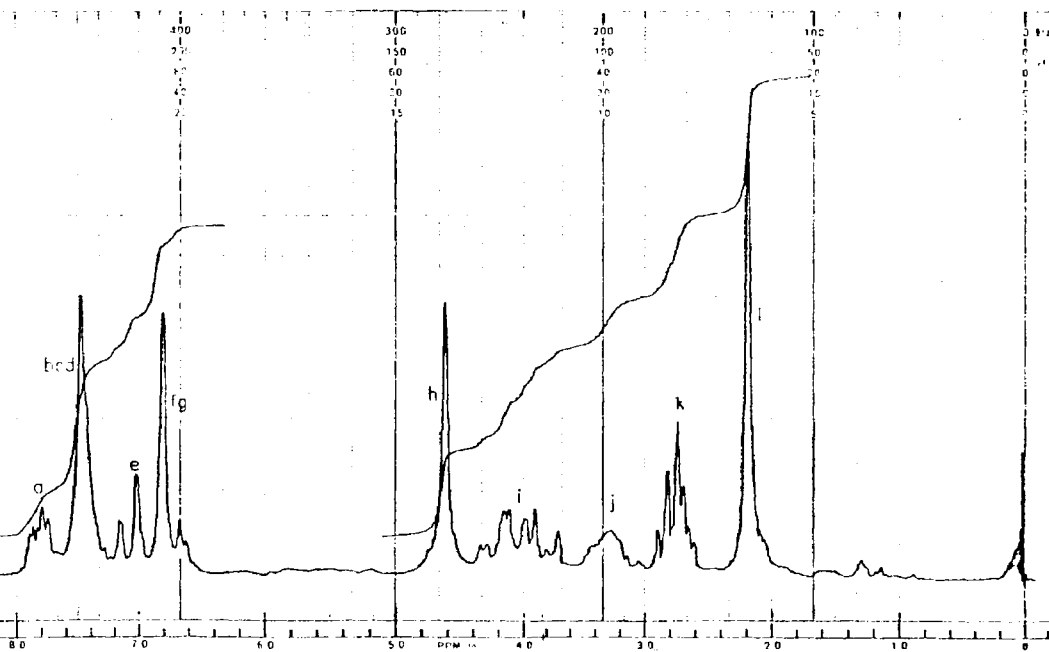
DATE 2-3-77

OPERATOR

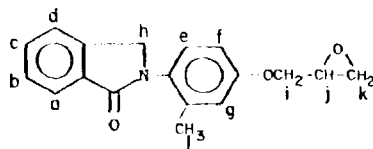


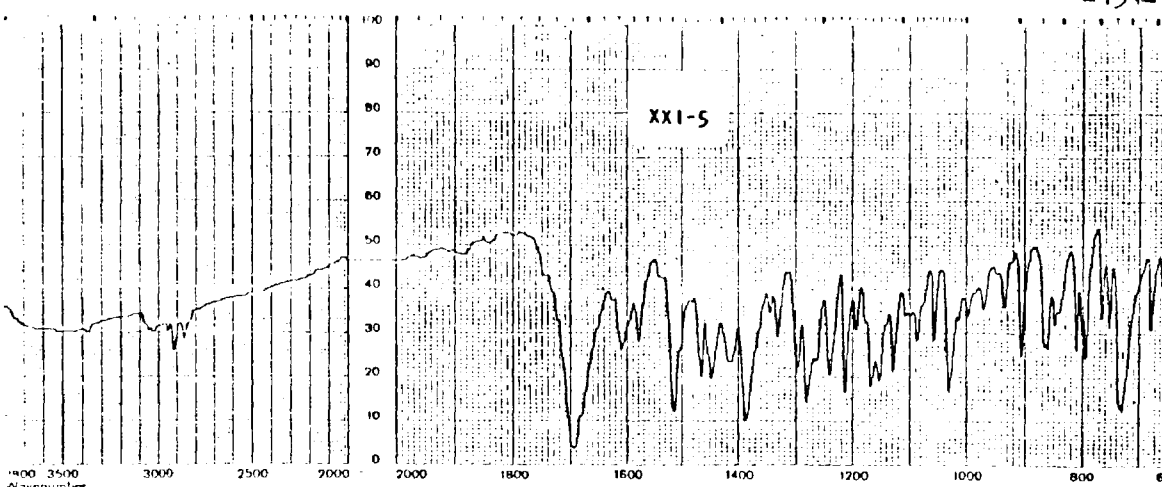


3060(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 2890(v. tens. C-H alcoxi), 1695(v. tens. C=O), 1610 y 1510(v. tens. C=C a.e.p.), 1460(v. flex. C-H alif.), 1310(v. tens. C-N), 1250(v. tens. C-O), 1170(v. flex. C-H twisting), 870, 825 y 750(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

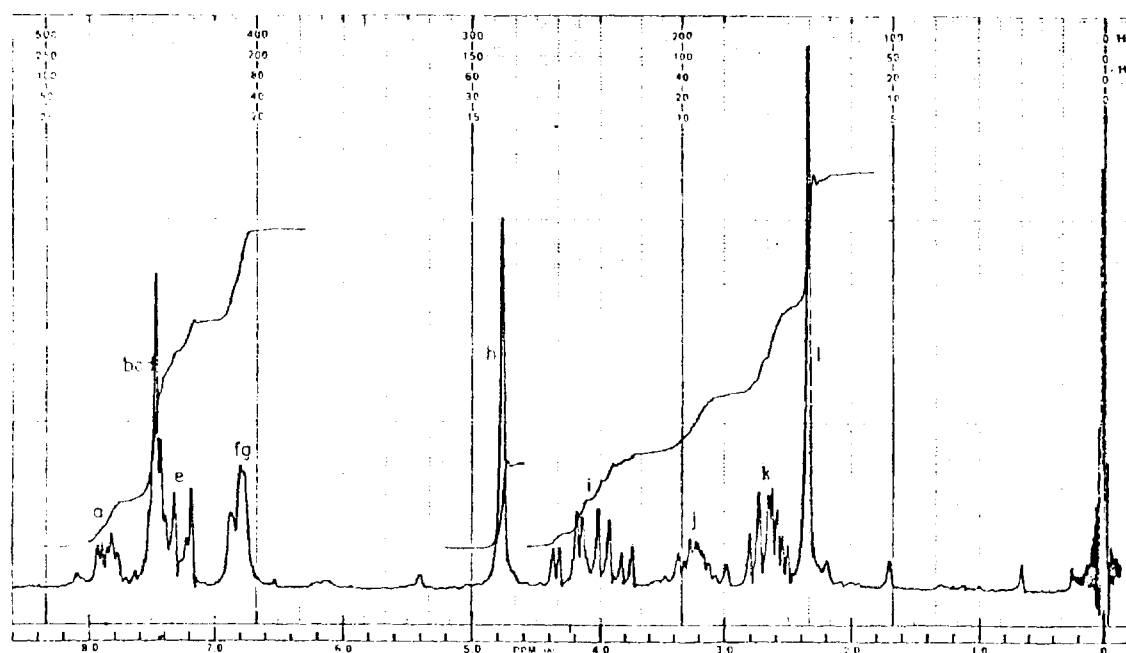


DATE 3-VI-57
 SAMPLE XXI-4
 SOLVENT CDCl_3
 OPERATOR

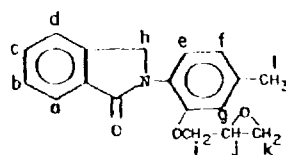


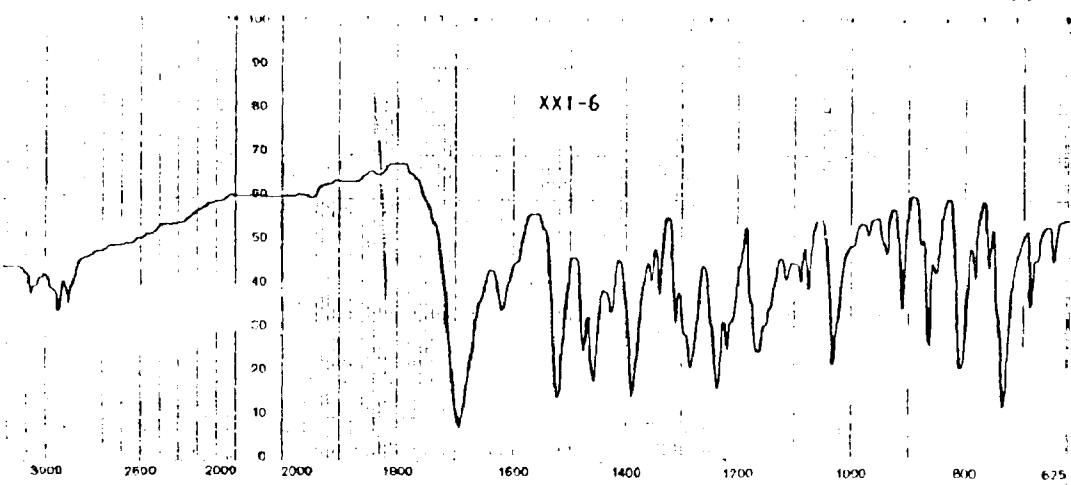


3080(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 2880(v. tens. C-H alcoxi), 1690(v. tens. C=O), 1610 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1450(v. flex. C-H alif.), 1295(v. tens. C-N), 1180(v. tens. C-O), 1030(v. flex. C-H rocking), 840, 810 y 735(v. flex. C-H f.d.p.) - cm^{-1} .

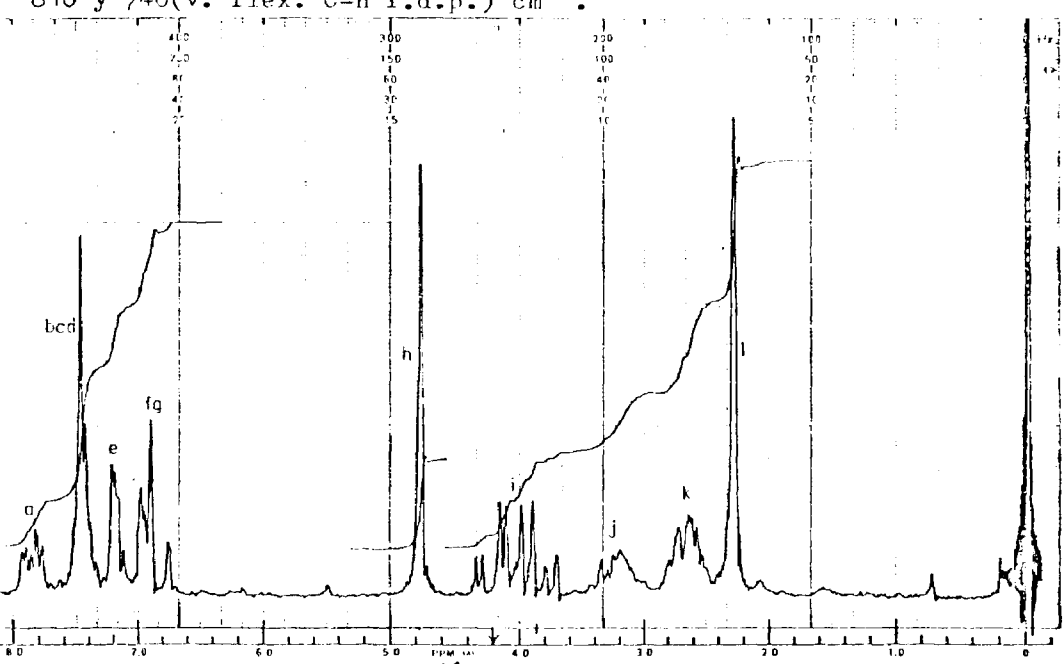


SWEEP OFFSET (Hz) 0
SPECTRUM AMPLITUDE 20
INTEGRAL AMPLITUDE 50
SPINNING RATE (RPS) 50
MANUAL
SWEEP TIME (SEC) 10
SWEEP WIDTH (Hz) 10
FILTER 10
RT POWER LEVEL 10
DATE 28-VI-77
SAMPLE XXI-5
SOLVENT CDCl_3
OPERATOR

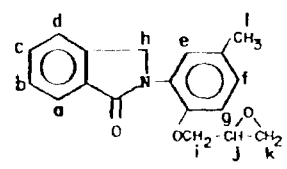


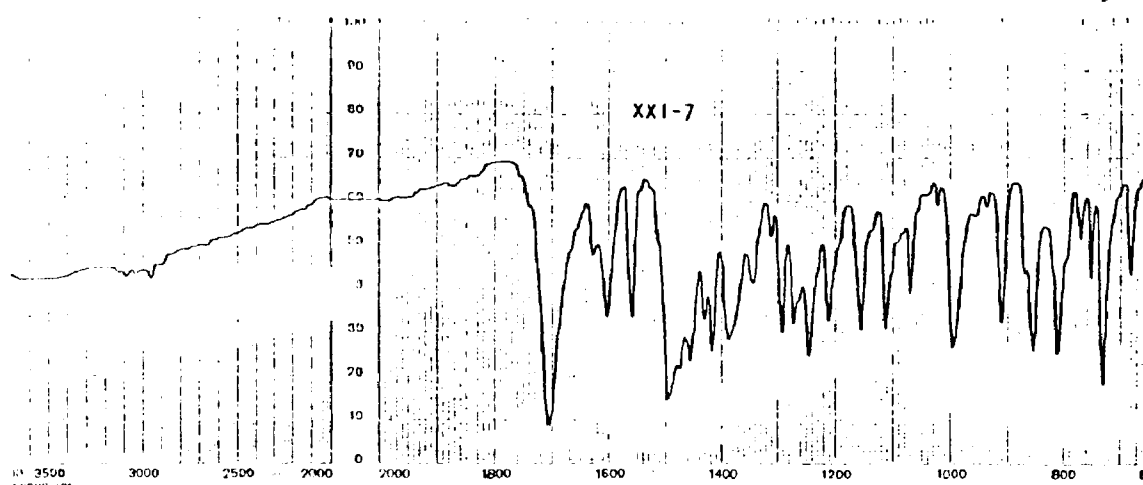


3080(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 2880(v. tens. C-H alcoxi), 1695(v. tens. C=O), 1620 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1460(v. flex. C-H alif.), 1280(v. tens. C-N), 1240(v. tens. C-O), 1165(v. flex. C-H twisting), 1030(v. flex. C-H rocking), 865, - 810 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

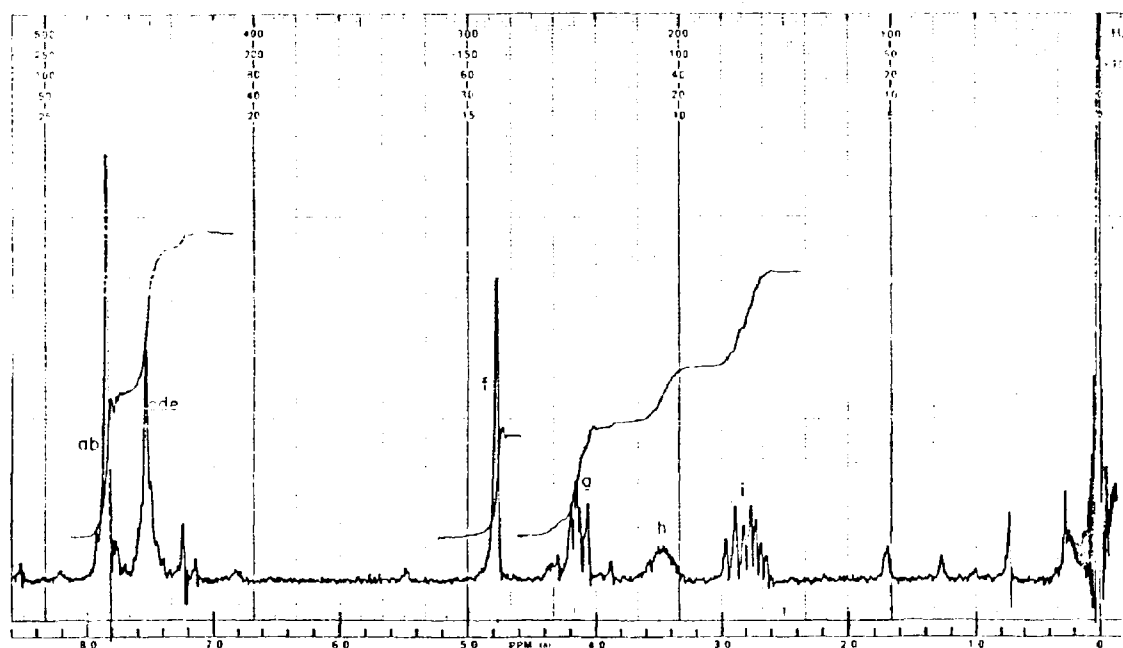


0
 AMPLITUDE 3.2, 10
 FILTER 40
 DATE 7-VI-37
 MANUAL
 SWEEP TIME (SEC) 1.0
 SWEEP WIDTH (Hz) 100
 FILTER 100
 RF POWER LEVEL 100
 AUTO X
 (250)
 (1500)
 (21)
 (85)
 SAMPLE
 XXI-6
 SOLVENT: CDCl_3
 OPERATOR



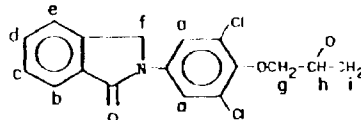


3080(v. tens. C-H arom.), 2950(v. tens. C-H alif.), 2880(v. tens. C-H alcoxi), 1705(v. tens. C=O), 1600 y 1495(v. tens. C=C e.e.p.) 1290(v. tens. C-N), 1245(v. tens. C-O), 995(v. flex. C-H rocking) 810 y 730(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

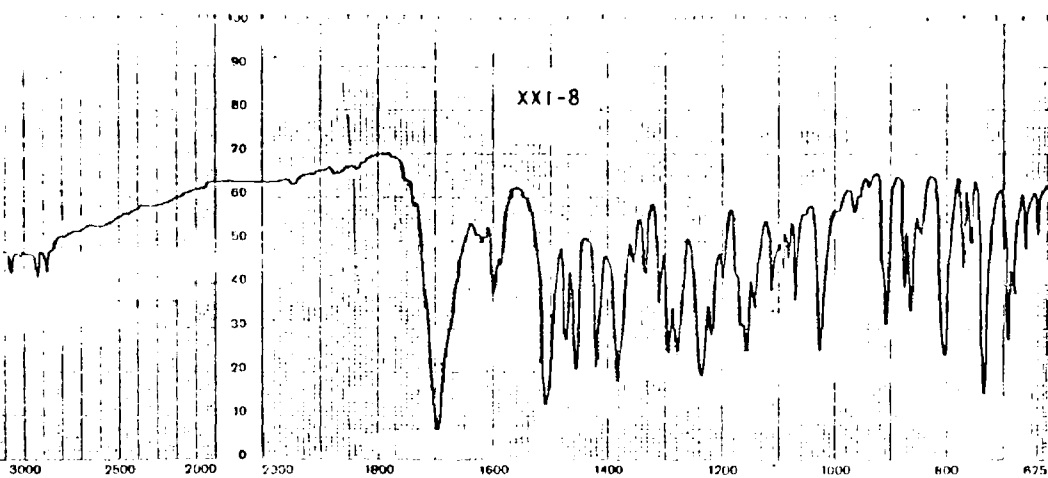


SWEEP OFFSET(Hz) 0
SPECTRUM AMPLITUDE 63.7
INTEGRAL AMPLITUDE 8
SPINNING RATE(RPS) 41
MANUAL
SWEEP TIME(SEC) 11.1
SWEEP WIDTH(Hz) 11.1
FILTER 11.1
RF POWER LEVEL 11.1

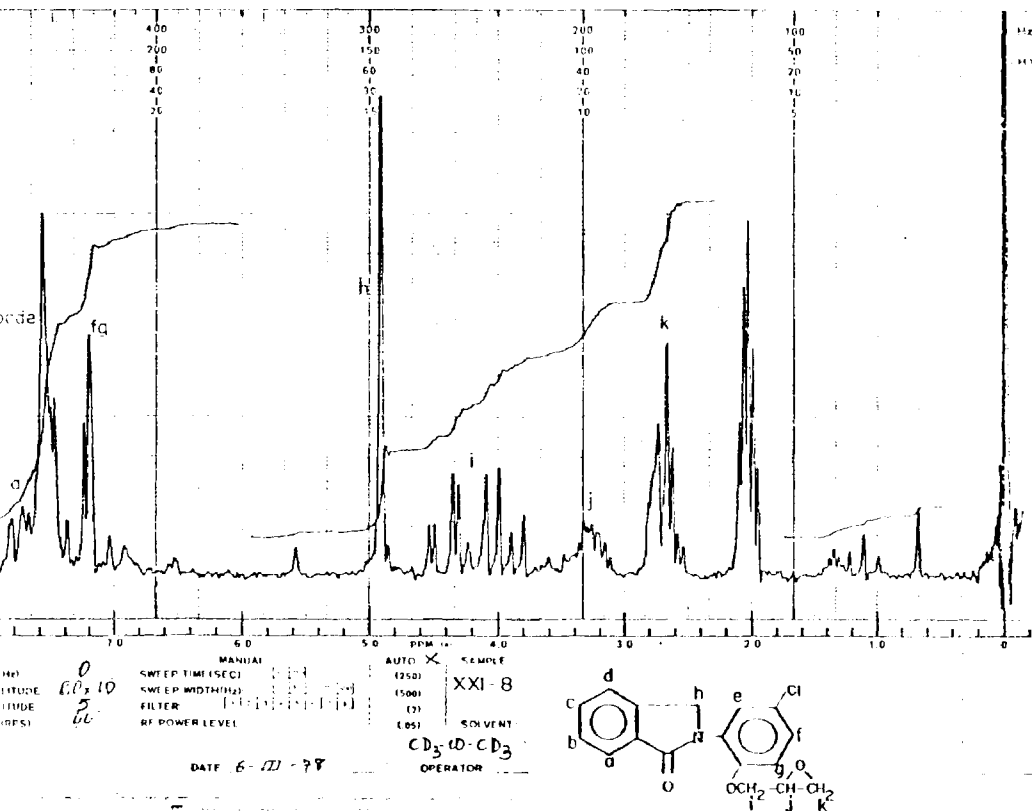
AUTO X
SAMPLE XXI-7
SOLVENT: CDCl_3
OPERATOR

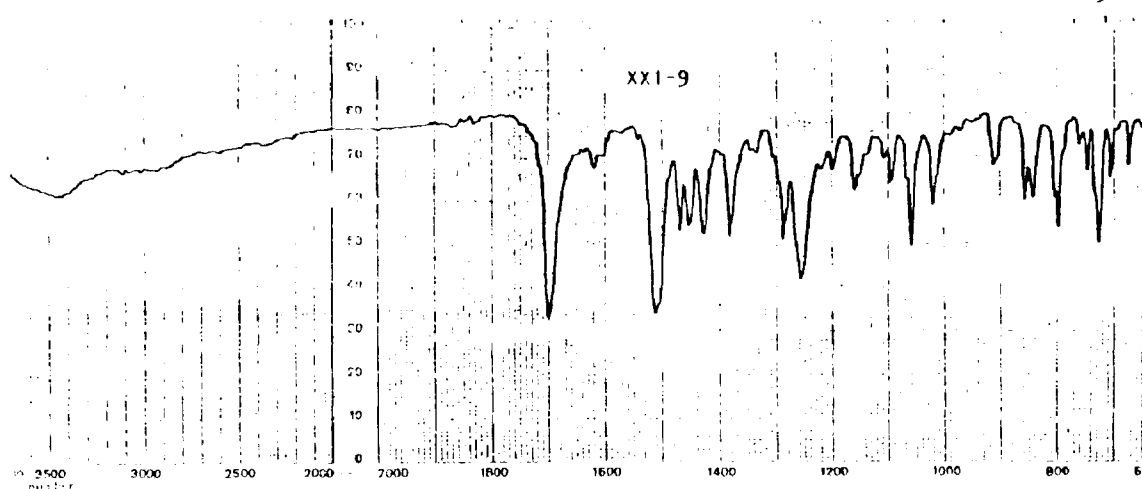


DATE 23-VII-72

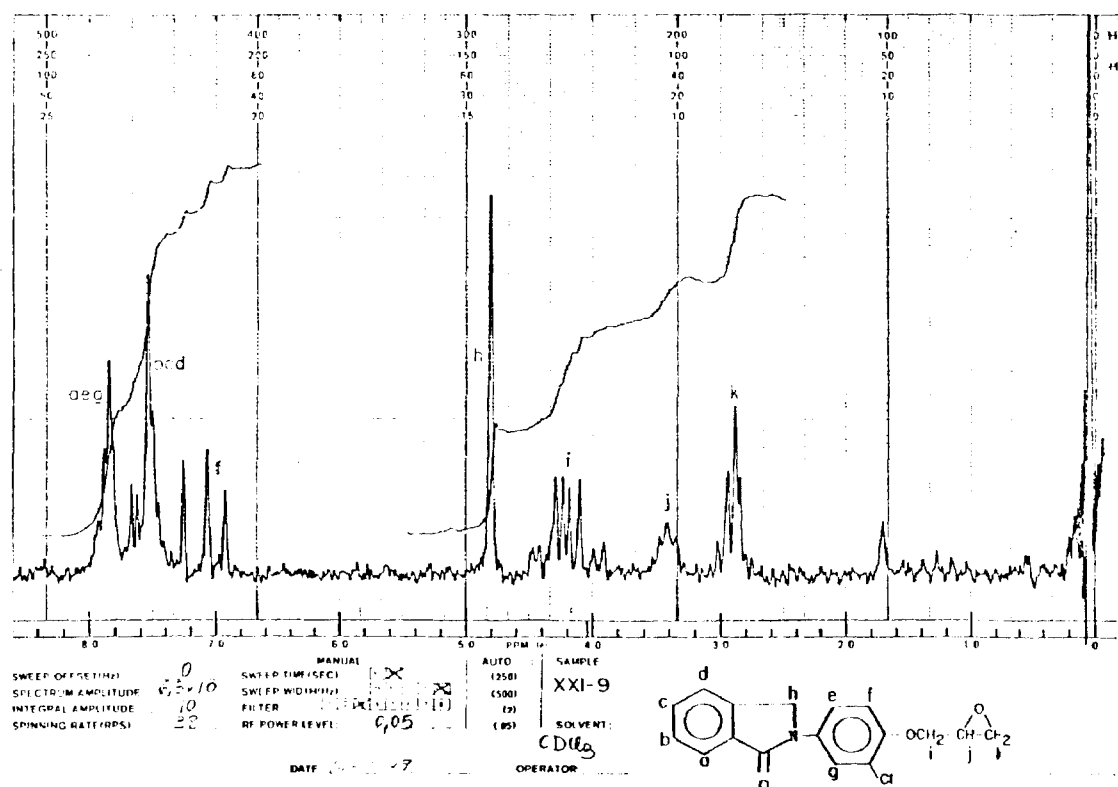


3070(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 2880(v. tens. C-H alcoxi), 1695(v. tens. C=O), 1600 y 1510(v. tens. C-C e.e.p.), 1460(v. flex. C-H alif.), 1295(v. tens. C-N), 1235(v. tens. C-O), 1030(v. flex. C-H rocking), 860, 805 y 735(v. flex. C-H f.d.p.) - cm^{-1} .

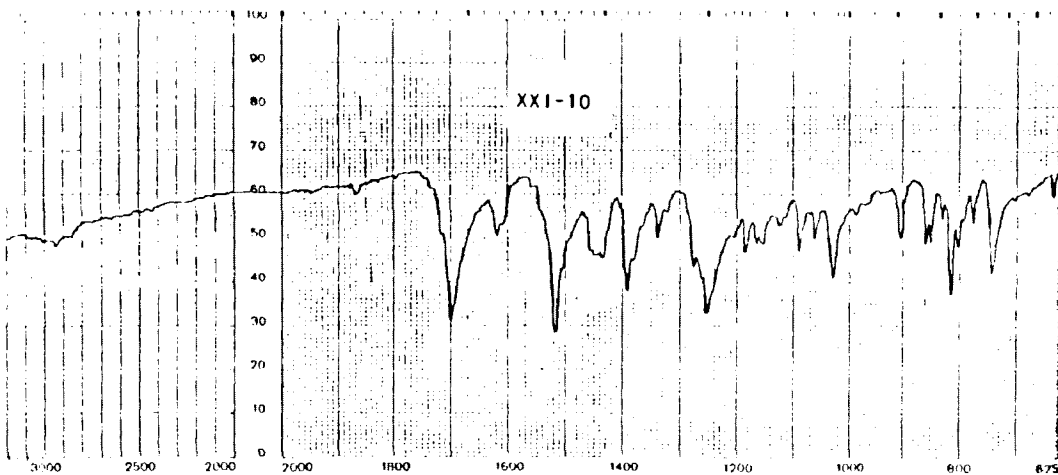




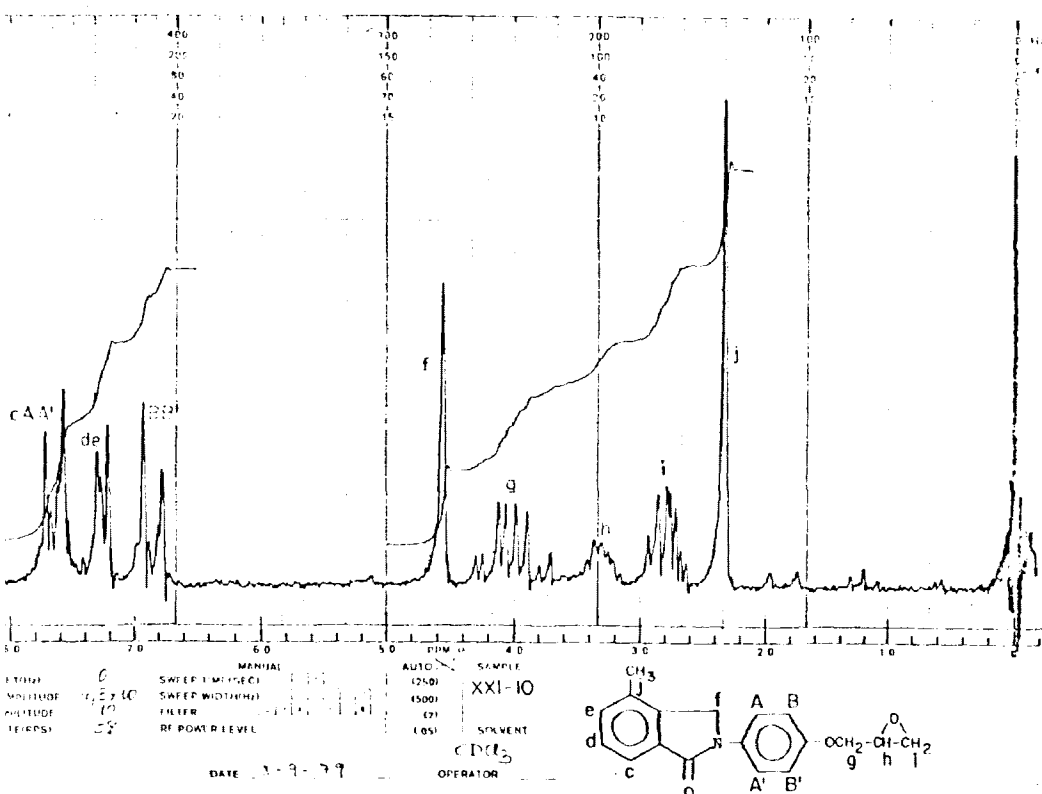
3080(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 2880(v. tens. C-H alcoxi), 1700(v. tens. C=O), 1510(v. tens. C=C e.e.p.), 1380-(v. tens. C-N), 1260(v. tens. C-O), 1060(v. flex. C-H rocking), - 725(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

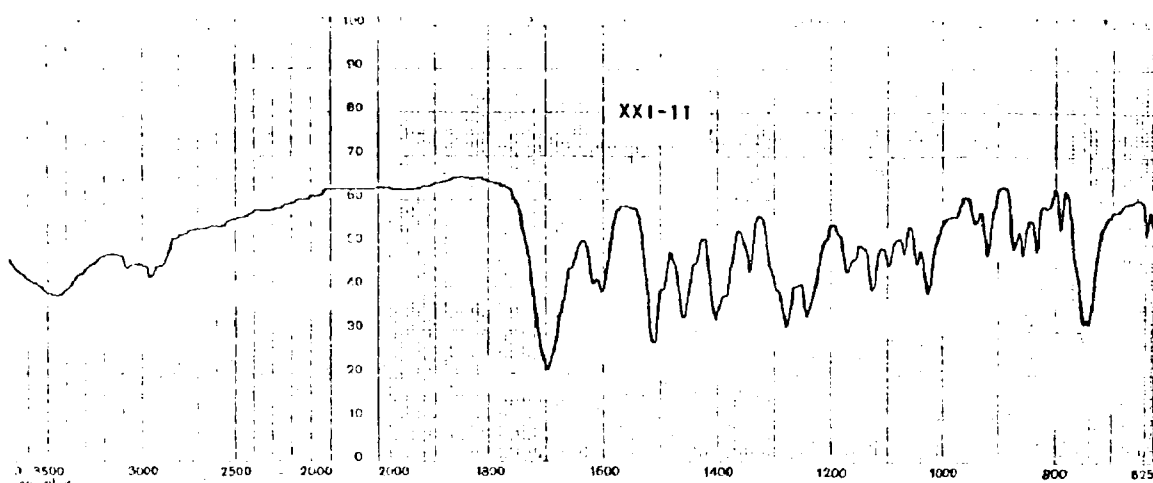


-159-

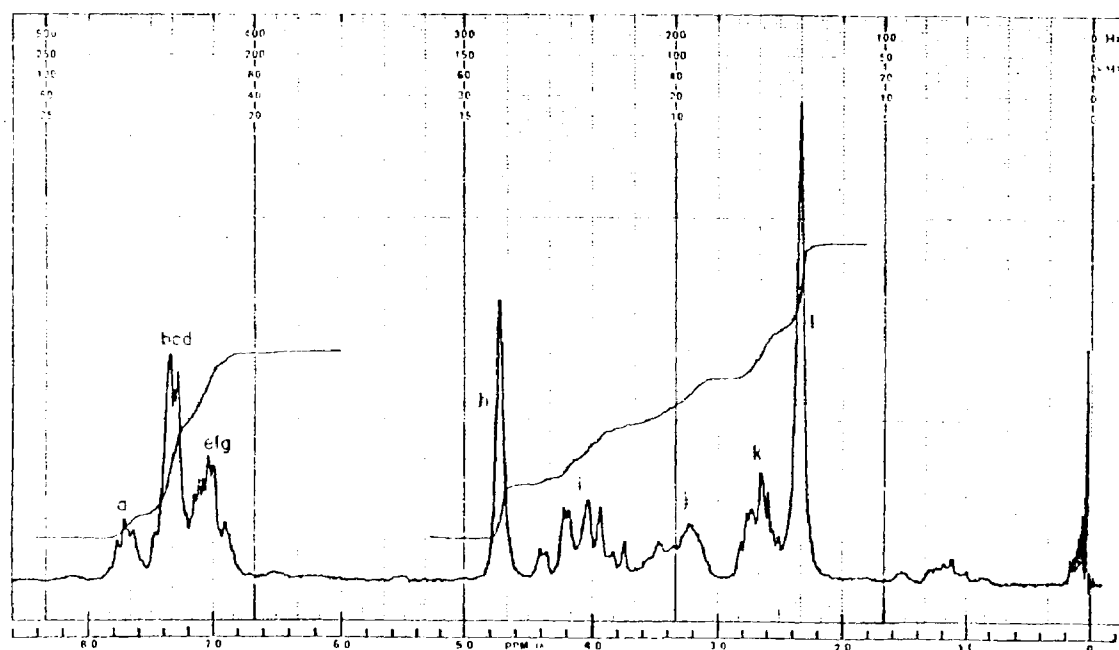


3030(v. tens. C-H arom.), 2940(v. tens. C-H alif.), 2850(v. tens. C-H alcoxi), 1700(v. tens. C=O), 1620 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1390(v. tens. C-N), 1250(v. tens. C-O), 1030(v. flex. C-H rocking) 815 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3080(v. tens. C-H arom.), 2950(v. tens. C-H alif.), 2880(v. tens. C-H alcoxi), 1700(v. tens. C=O), 1600 y 1510(v. tens. C=C e.e.p.), 1460(v. flex. C-H alif.), 1340(v. tens. C-N), 1280(v. tens. C-O), 1030(v. flex. C-H rocking), 750 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

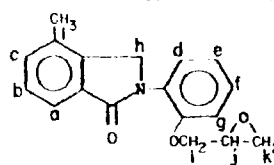


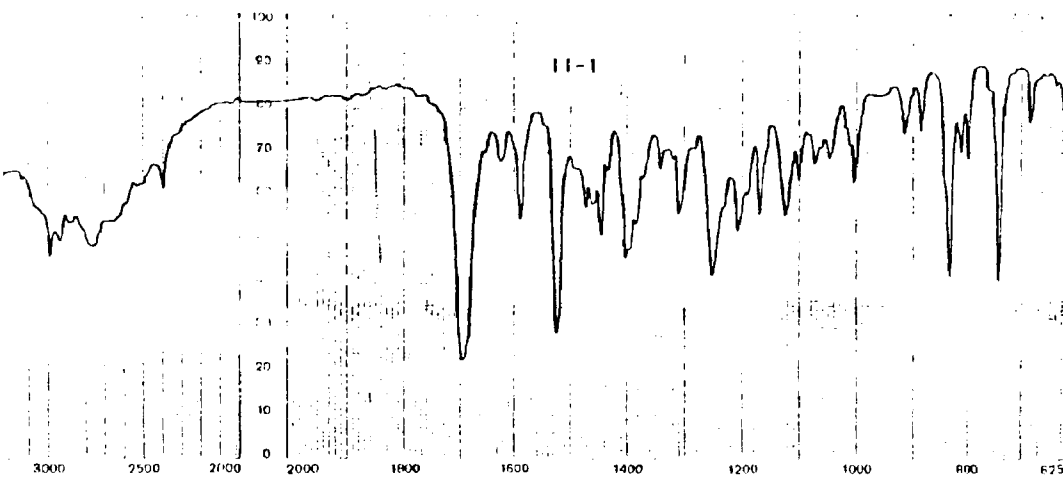
SWEEP OFF SET(M) 0
SPL. FROM AMPLITUDE 25
INTEGRAL AMPLITUDE 3
SPINNING RATE(RPS) 50

MANUAL
SWEEP TIME(SEC) 1.1
SWEEP WIDTH(HZ) 10
FILTER 10
RF POWER LEVEL 10

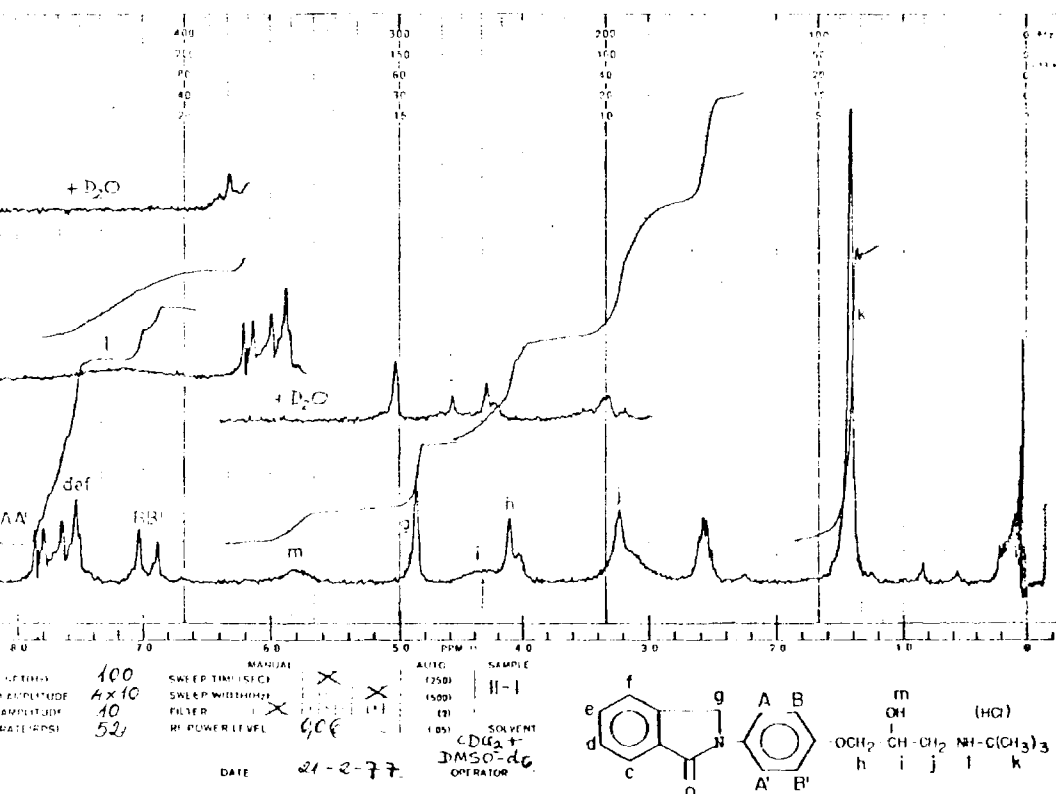
AUTO X
SAMPLE (250)
XXI-11
(500)
(2)
(05)
SOLVENT
CDCl₃
OPERATOR

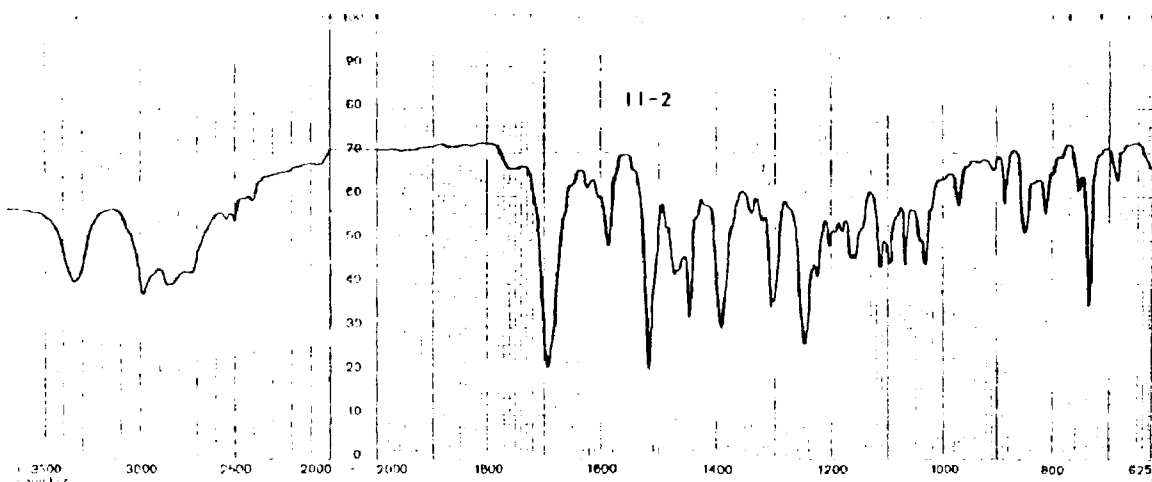
DATE 5-XII-77



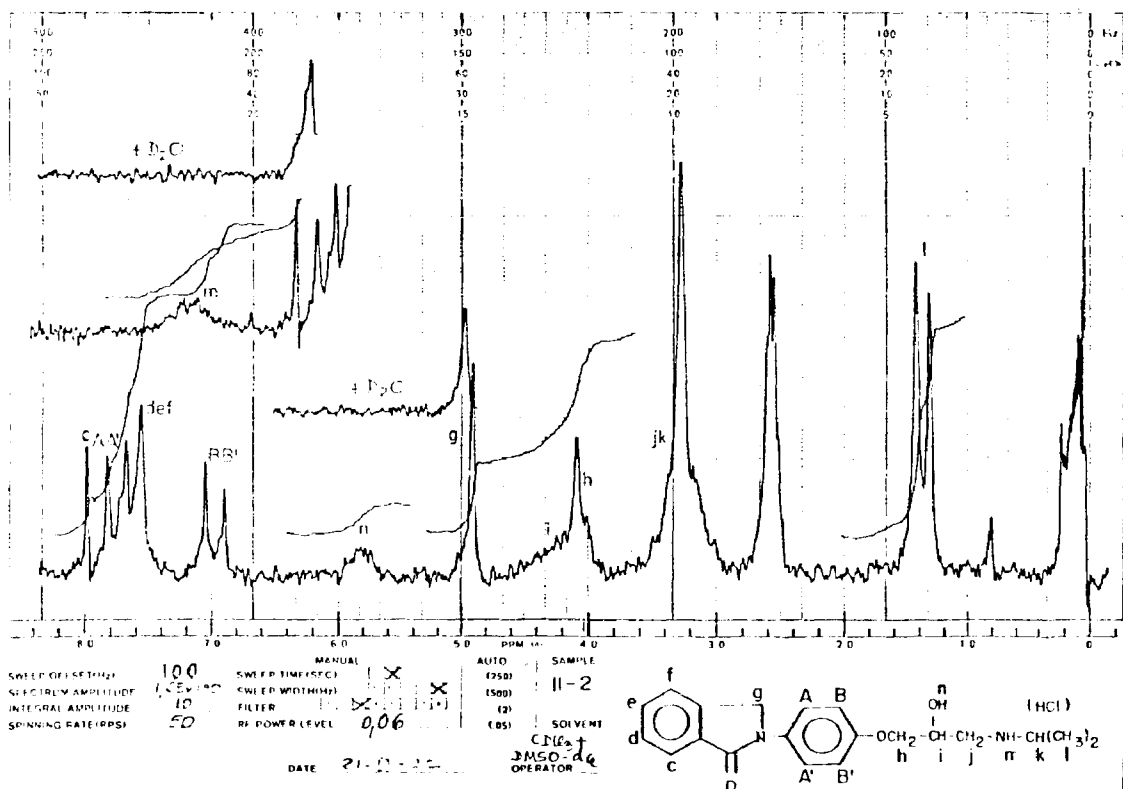


3400(v. tens. O-H), 3000 y 2770(v. tens. N-H asoc.), 2940(v. ten. C-H alif.), 2880(v. tens. C-H alcoxi), 1695(v. tens. C=O), 1590 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1445(v. flex. C-H alif.), 1400(v. flex. C-H sim. t-Bu), 1310(v. tens. C-N), 1250(v. tens. C-O y flex. O-H) 830 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

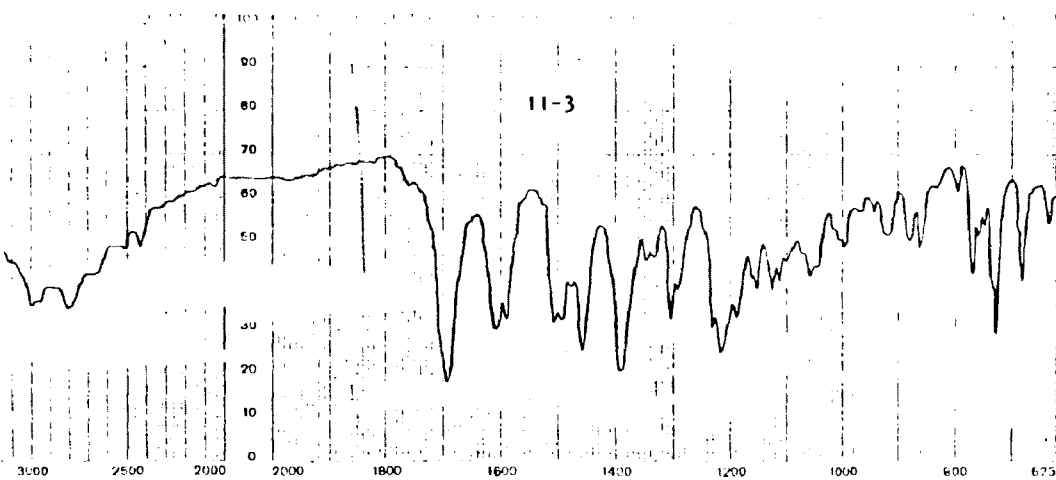




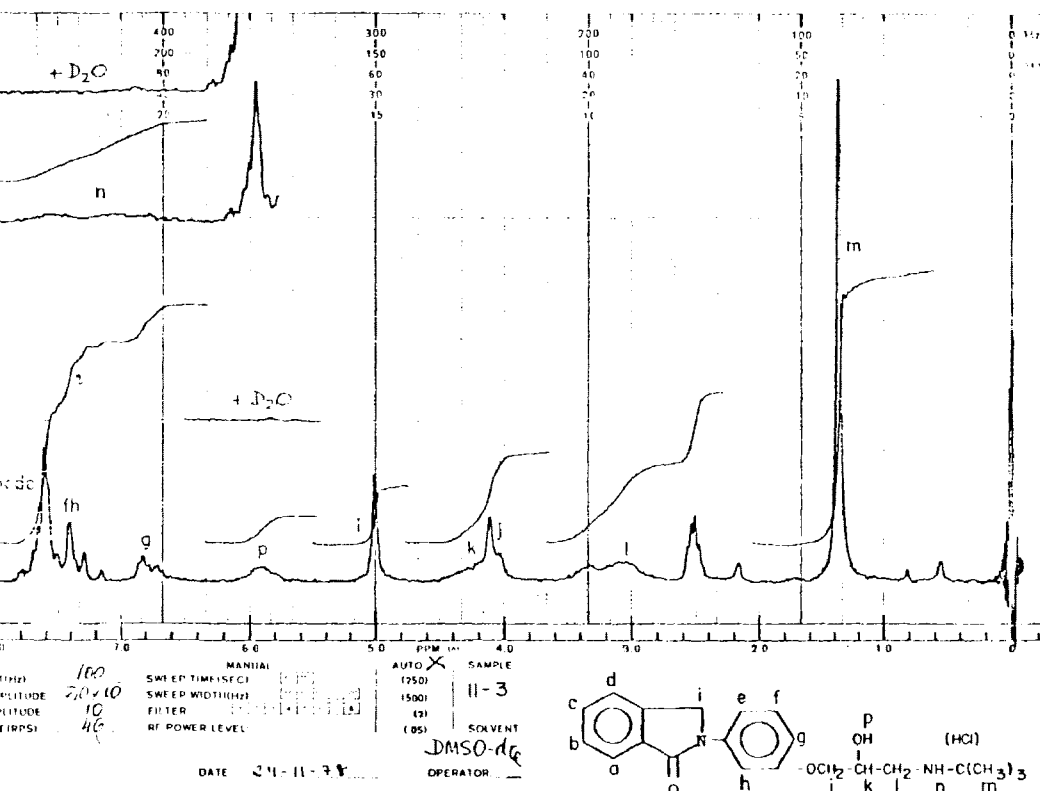
3340(v. tens. O-H), 2980 y 2860(v. tens. N-H asoc.), 1690(v. tens. C=O), 1590 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1450(v. flex. C-H alif.), 1390(v. flex. C-H sim. i-Pr), 1310(v. tens. C-N), 1250(v. tens. C-O y flex. O-H), 850 y 735(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

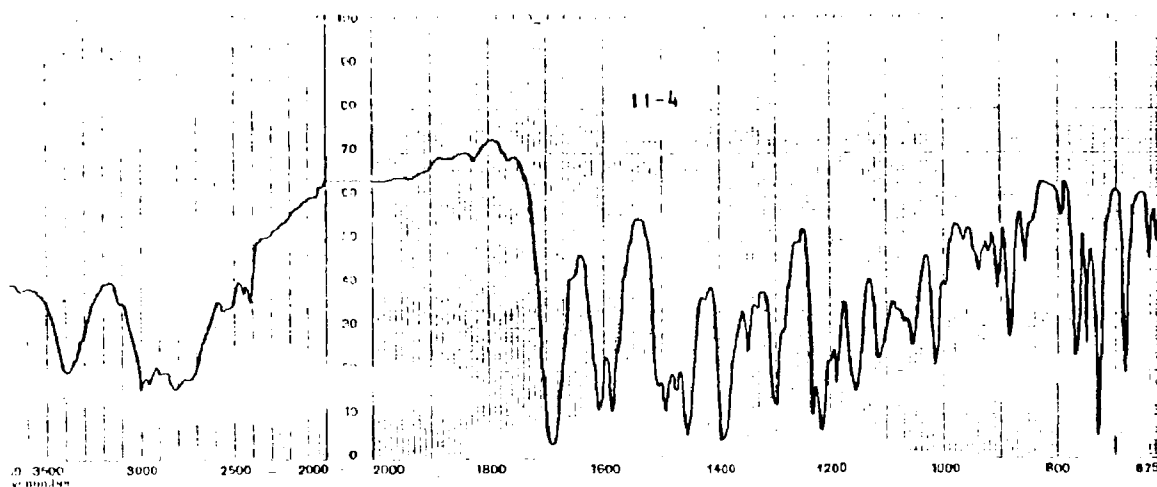


-163-

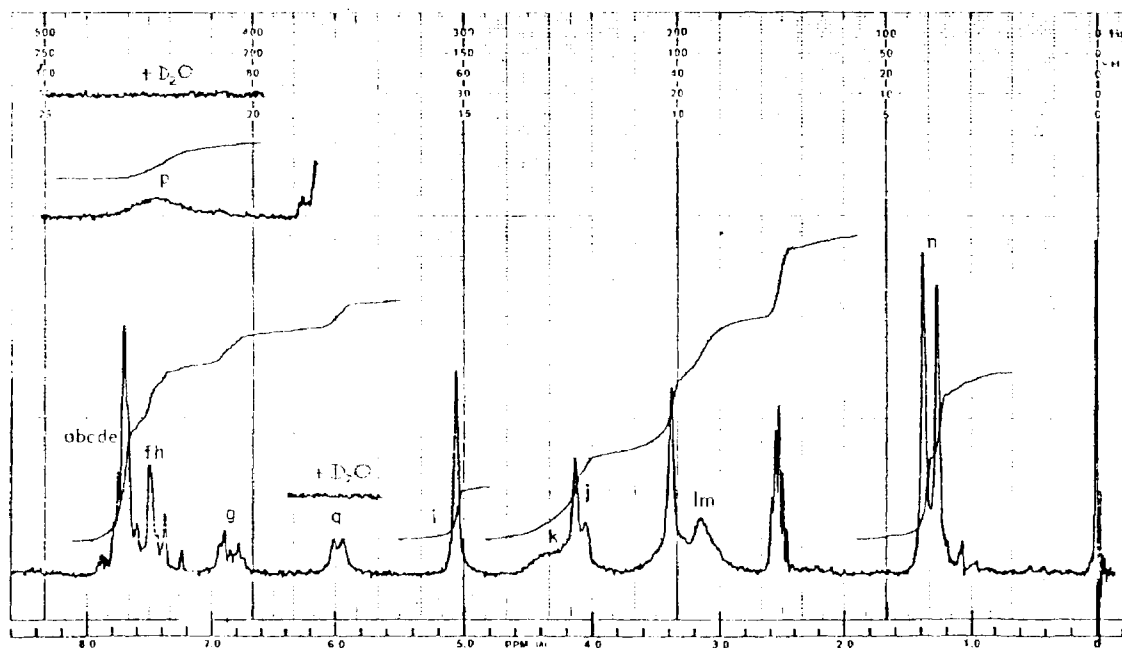


3470(v. tens. O-H), 3000 y 2800(v. tens. N-H asoc.), 2950(v. tens. C-H alif.), 1690(v. tens. C=O), 1610 y 1510(v. tens. C=C e.a.p.), 1460(v. flex. C-H alif.), 1390(v. flex. C-H sim. t-Bu), 1305(v. tens. C-N), 1220(v. tens. C-O y flex. O-H), 860, 770 y 730(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3400(v. tens. O-H), 3000 y 2800(v. tens. N-H asoc.), 2950(v. tens. C-H alif.), 1690(v. tens. C=O), 1610 y 1490(v. tens. C=C e.e.p.), 1455(v. flex. C-H alif.), 1390(v. flex. C-H sim. i-Pr), 1300(v. - tens. C-N), 1215(v. tens. C-O y flex. O-H), 885, 770, 730 y 685 - (v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

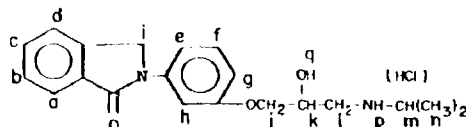


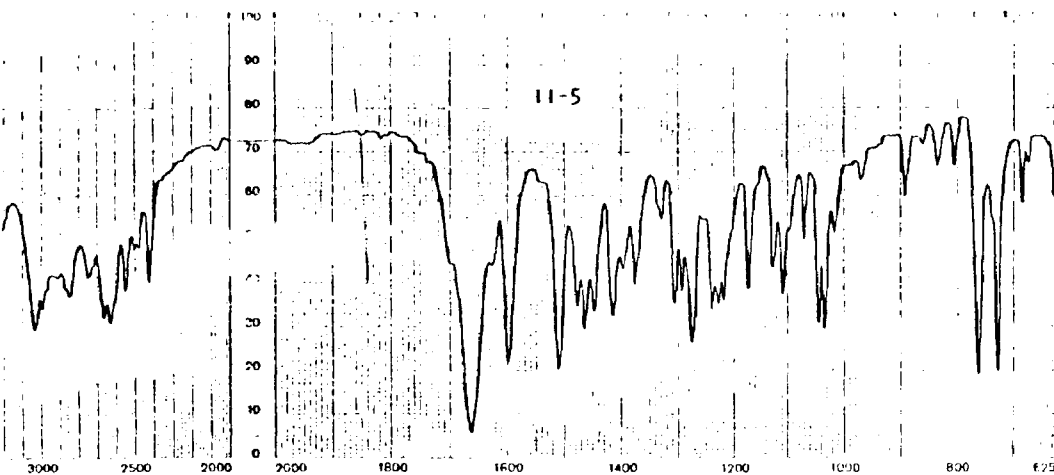
SWEEP OFFSET(Hz) 100
SPECTRUM AMPLITUDE 40
INTEGRAL AMPLITUDE 6
SPINNING RATE(RPS) 50

MANUAL
SWEEP TIME(SEC) 1.00
SWEEP WIDTH(Hz) 100
FILTER 100
RF POWER LEVEL 100

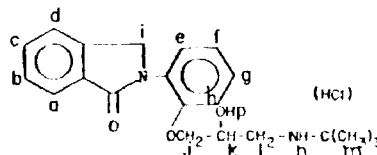
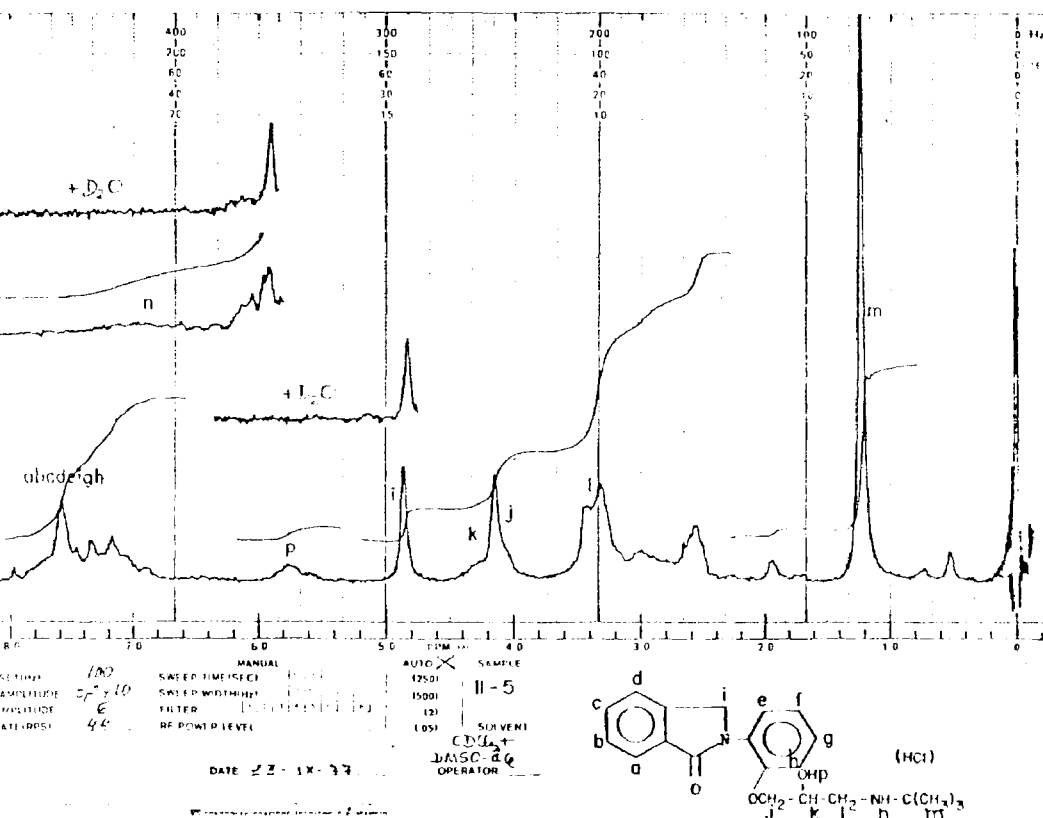
AUTO
SAMPLE 11-4
SOLVENT DMSO-d6
OPERATOR

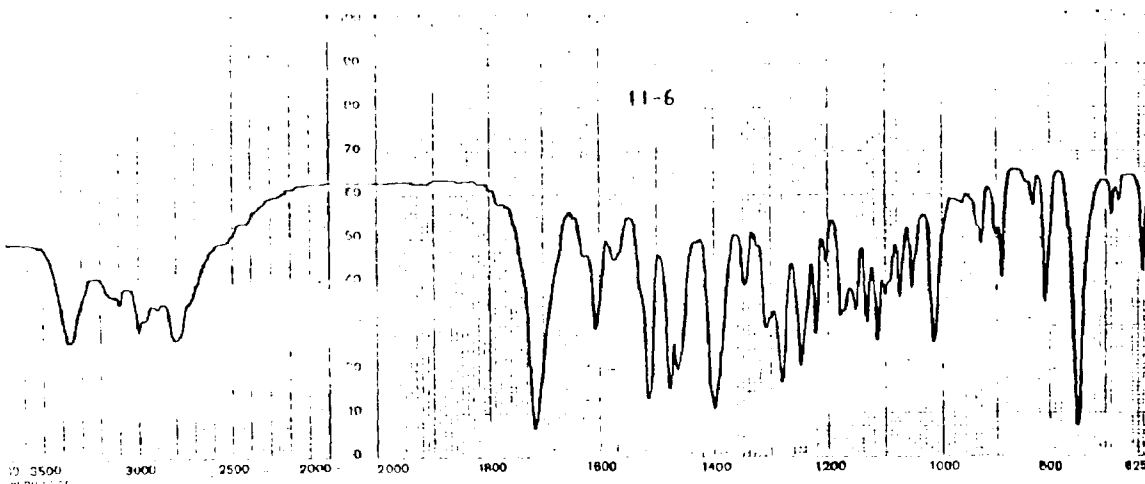
DATE 29-11-28



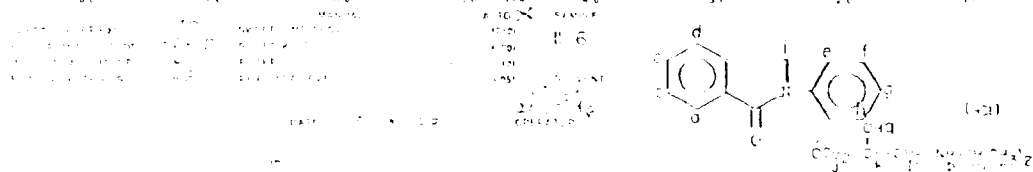
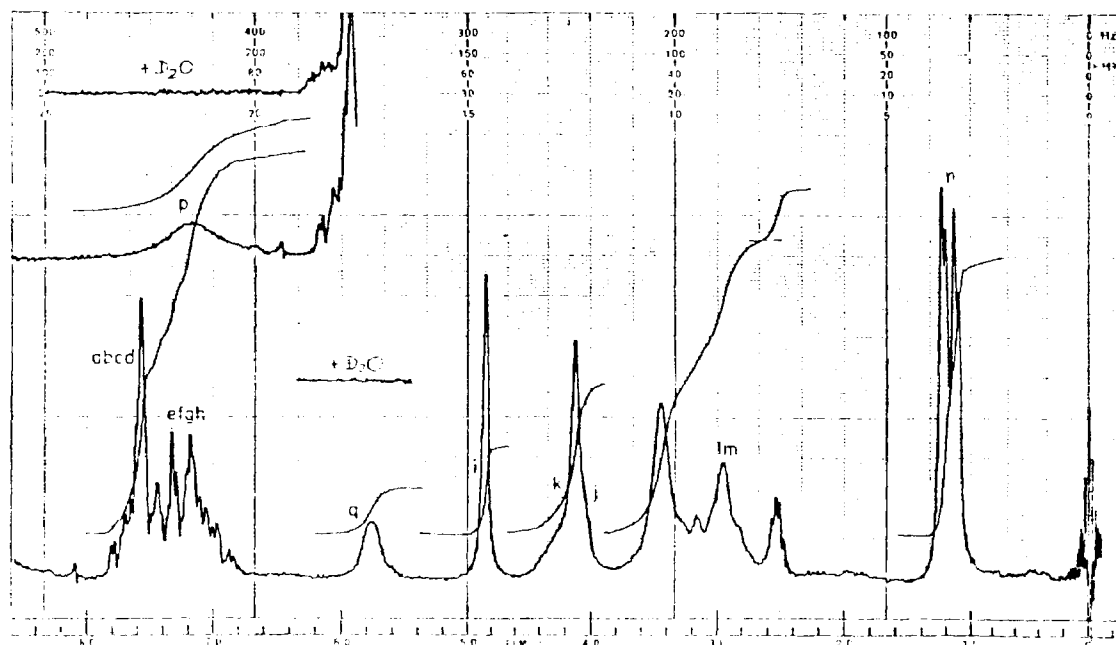


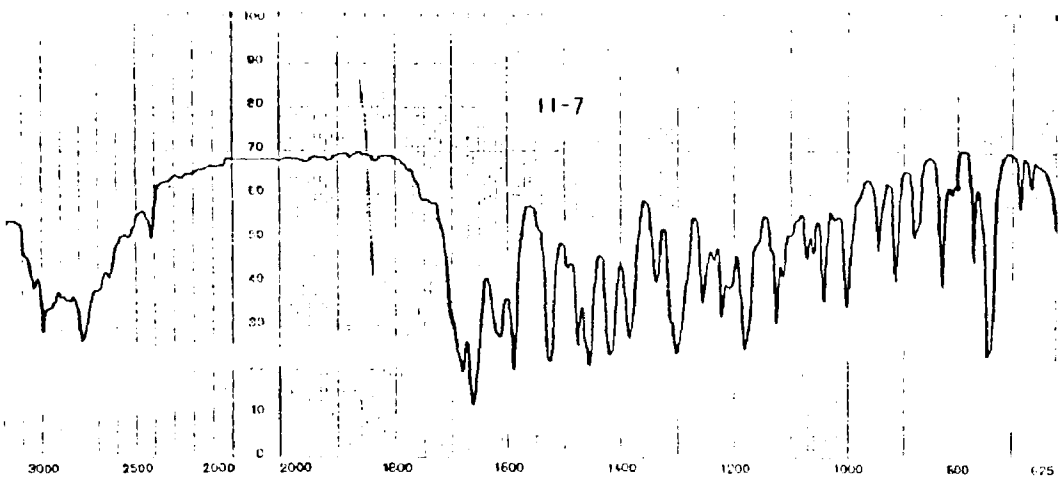
3320(v. tens. O-H), 3030 y 2640(v. tens. N-H asoc.), 2990(v. tens. C-H alif.), 2850(v. tens. C-H alcoxi), 1660(v. tens. C=O), 1600 y 1510(v. tens. C=C e.e.p.), 1465(v. flex. C-H alif.), 1310(v. tens. C-N), 1275(v. tens. C-O y flex. O-H), 1030(v. flex. C-H rocking), 760 y 730(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



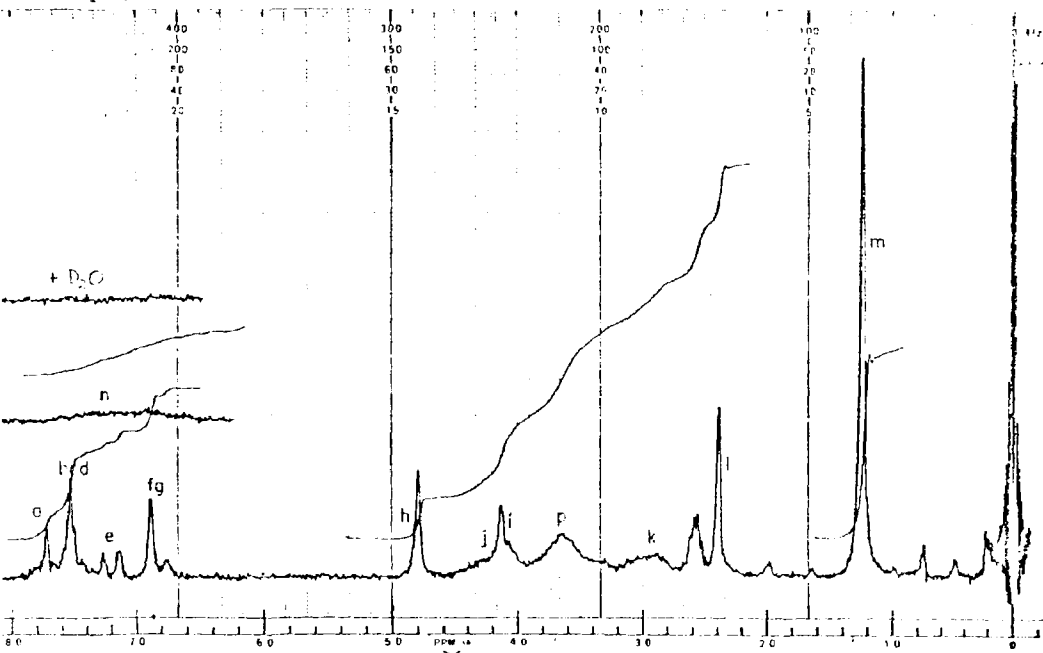


3360(v. tens. O-H), 3100(v. tens. C-H arom.), 3000 y 2800(v. tens. N-H asoc.), 2950(v. tens. C-H alif.), 1710(v. tens. C=O), 1605 y 1510(v. tens. C=C e.e.p. y tens. N-H), 1480(v. flex. C-H alif.), 1400(v. flex. C-H sim. i-Pr), 1280(v. tens. C-N), 1250(v. tens. C-O y flex. O-H), 750(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

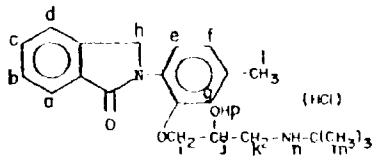


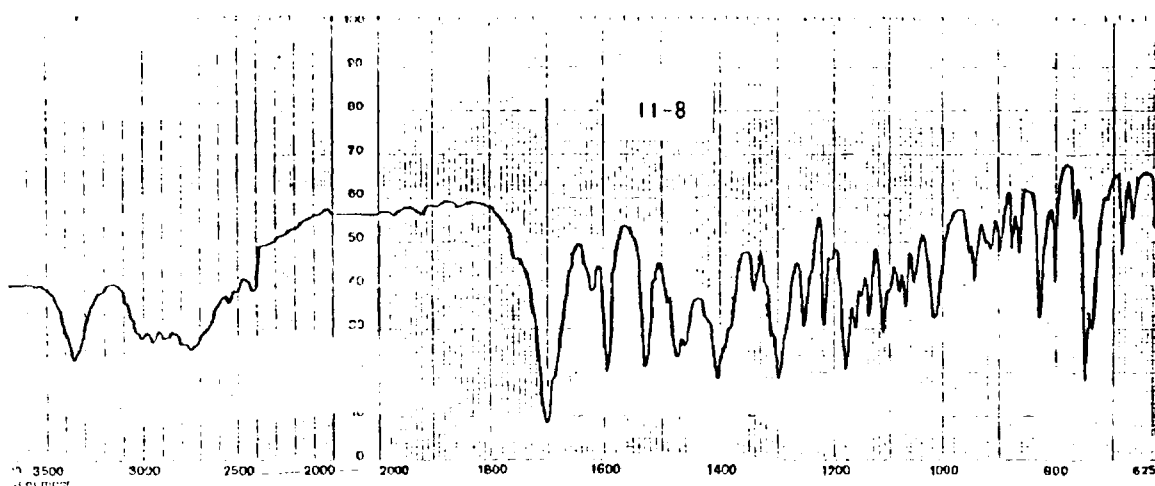


3610 y 3360(v. tens. O-H), 3040(v. tens. C-H arom.), 3000 y 2780-(v. tens. N-H asoc.), 1660(v. Tens. C=O), 1590(v. flex. N-H), - 1530(v. tens. C=C e.e.p.), 1460(v. flex. C-H alif.), 1300(v. tens. C-N), 1180(v. tens. C-O y flex. O-H), 880, 830 y 745(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

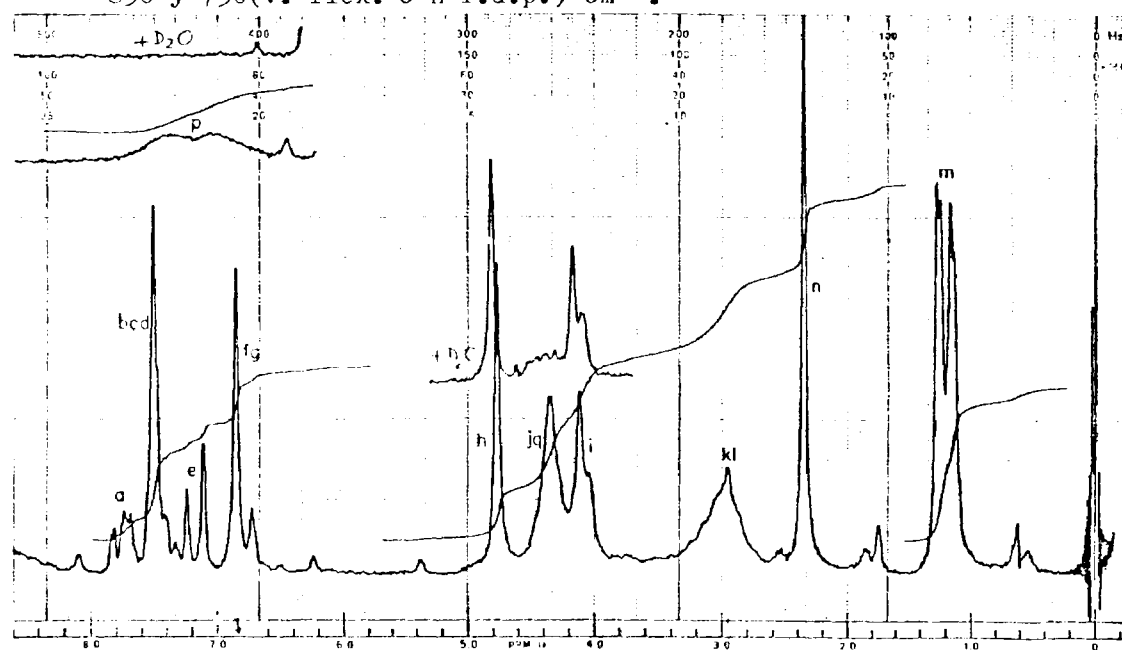


RETRACT	180	MANUAL		AUTO-X	SAMPLE
AMPHIDROME	50-10	SWITCH TIME(S)	1-1	(750)	11-7
MAGNETIC	8	SWEEP WIDTH(HZ)	1-1	(500)	
ATLDS-	48	FILTER	1-1	(?)	
		RF POWER LEVEL	1-1	(05)	
				SOLVENT	
				CITE.	
				JMSO-dg	
				OPERATOR	
		DATE 10-VII-62			





3350(v. tens. O-H), 3000 y 2750(v. tens. N-H asoc.), 2950(v. tens. C-H alif.), 2880(v. tens. C-H alcoxi), 1700(v. tens. C=O), 1590 - (v. flex. N-H), 1530(v. tens. C=C e.e.p.), 1400(v. flex. C-H sim. i-Pr), 1300(v. tens. C-N), 1180(v. tens. C-O y flex. O-H), 860, - 830 y 750(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

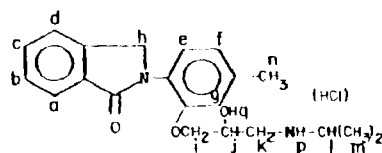


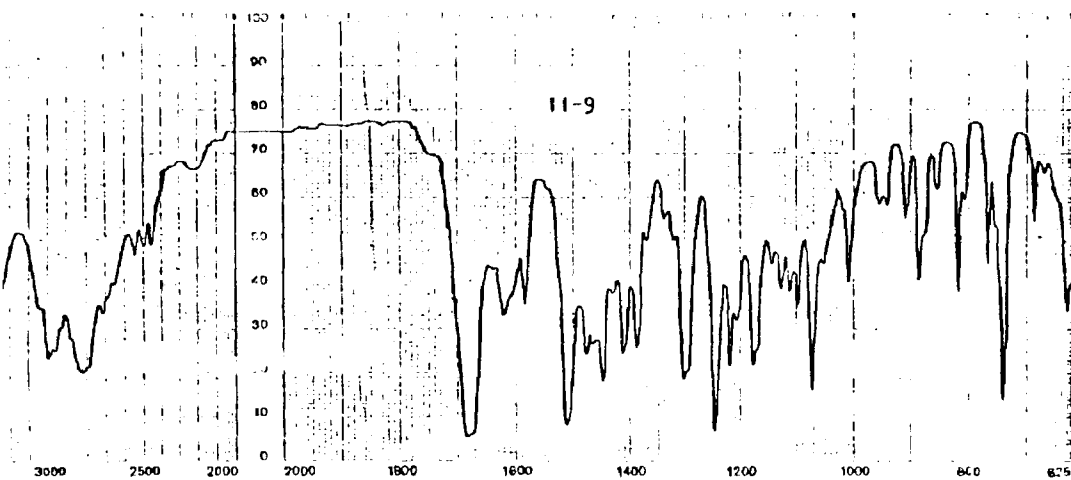
SWEEP OFF (Hz) 100
SPECTRUM AMPLITUDE 3.2 x 10
INTEGRAL AMPLITUDE 3
SPINNING RATE (RPS) 40

SWEEP TIME (SEC) 10
SWEEP WIDTH (Hz) 10
FILTER 1
REF POWER LEVEL

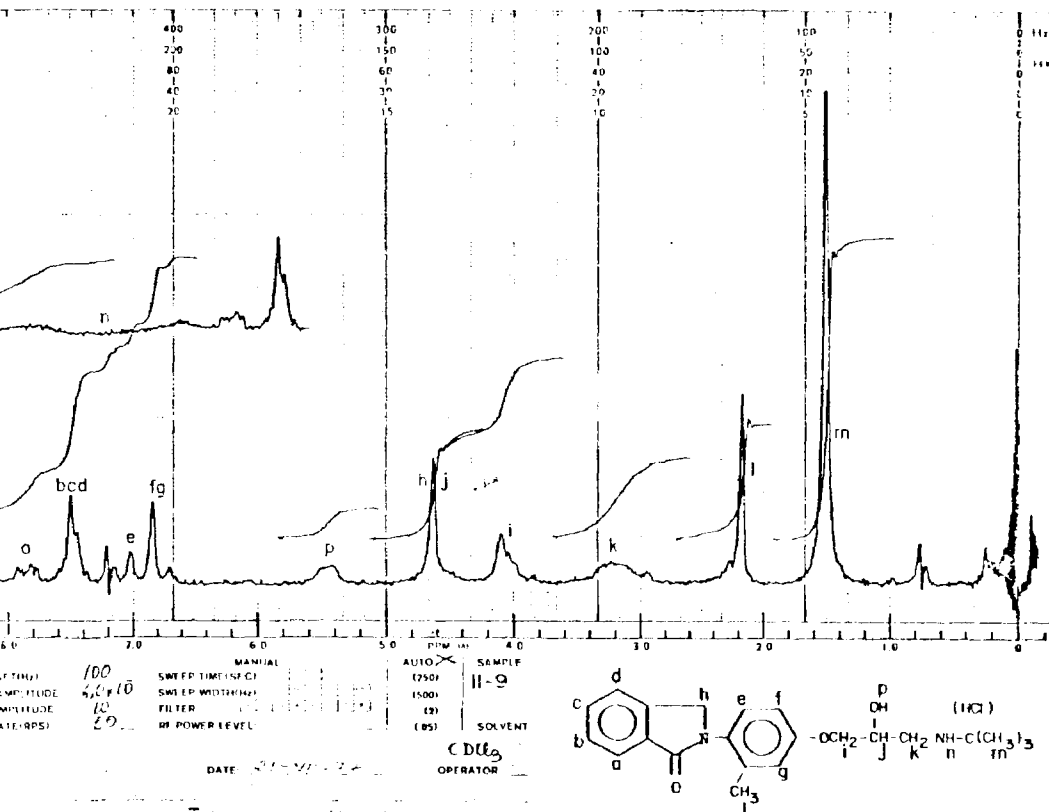
DATE 3-1-78

ALTO X
SAMPLE 11-8
C.D. 20
D.F. 50-26
OPERATOR

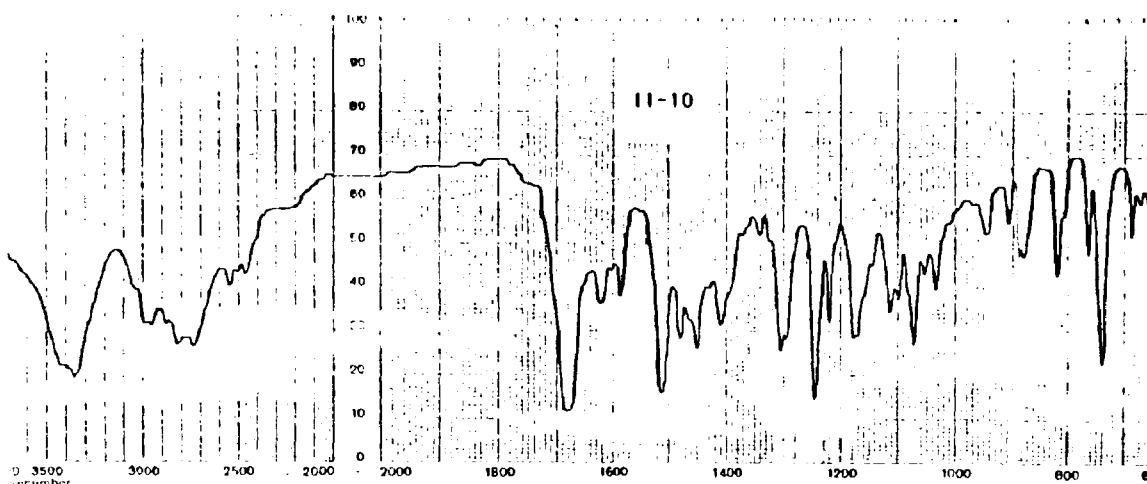




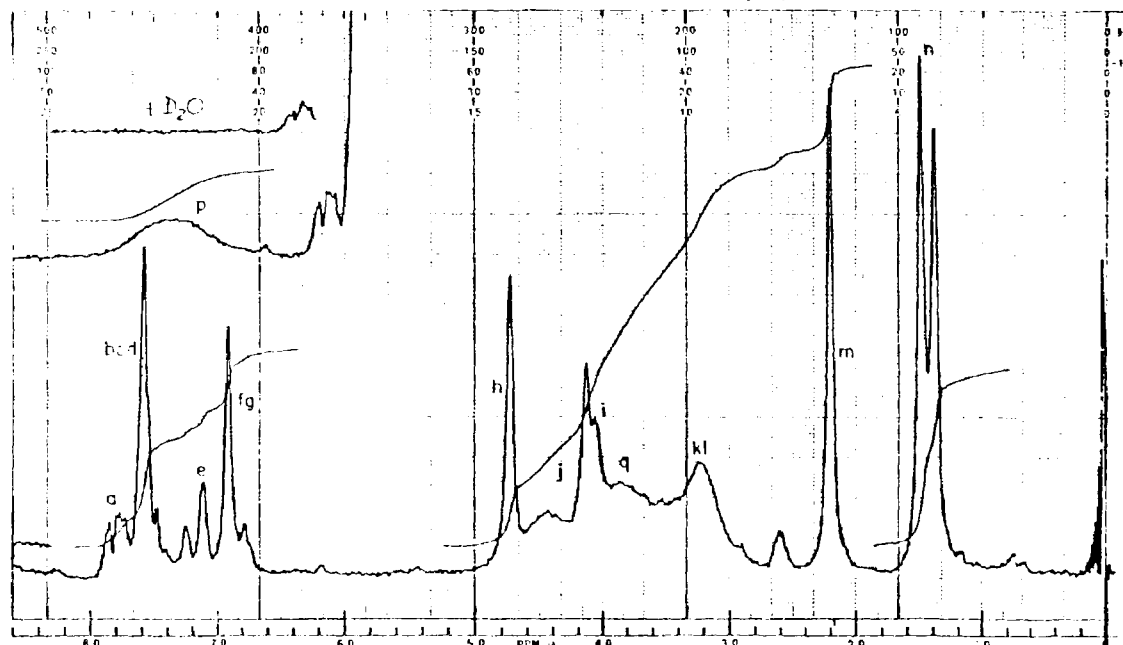
3350(v. tens. O-H), 3500(v. tens. C-H arom.), 3000 y 2800(v. tens. N-H asoc.), 2950(v. tens. C-H alif.), 1680(v. tens. C=O), 1580(v. flex. N-H), 1510(v. tens. C=C e.e.p.), 1450(v. flex. C-H alif.), -1300(v. tens. C-N), 1240(v. tens. C-O y flex. O-H), 1070(v. flex. C-H rocking), 885, 820 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



-170-



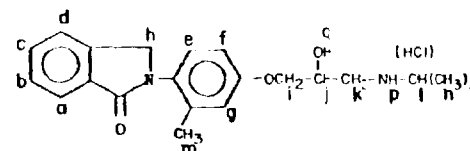
3360(v. tens. O-H), 3040(v. tens. C-H arom.), 3000 y 2810(v. tens. N-H), 2950(v. tens. C-H alif.), 2880(v. tens. C-H alcoxi), 1680 - (v. tens. C=O), 1590(v. flex. N-H), 1510(v. tens. C=C e.e.p.), - 1305(v. tens. C-N), 1245(v. tens. C-O y flex. O-H), 1070(v. flex. C-H rocking), 820 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

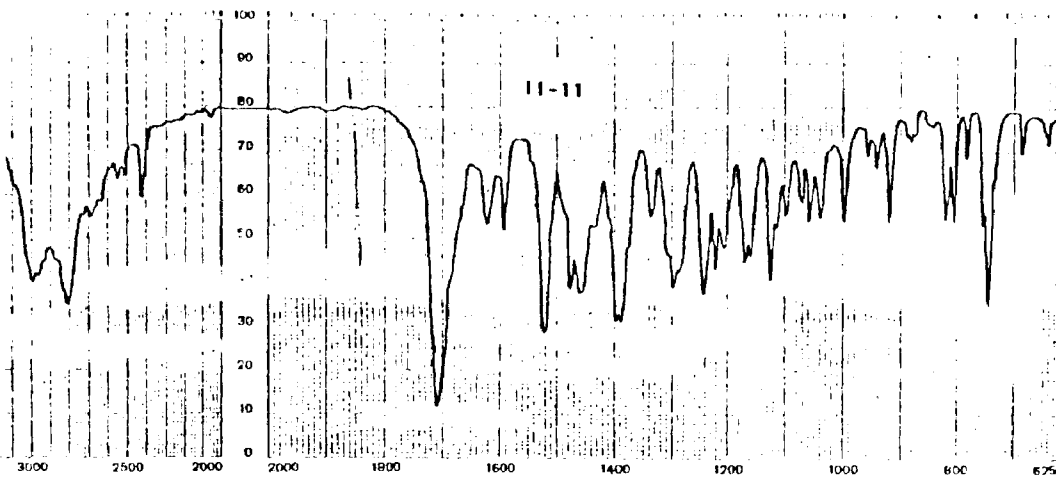


SWEEP GAIN (dB) 100
SPECTRUM AMPLITUDE 20
INTEGRAL AMPLITUDE 44
SPINNING RATE (RPS) 44

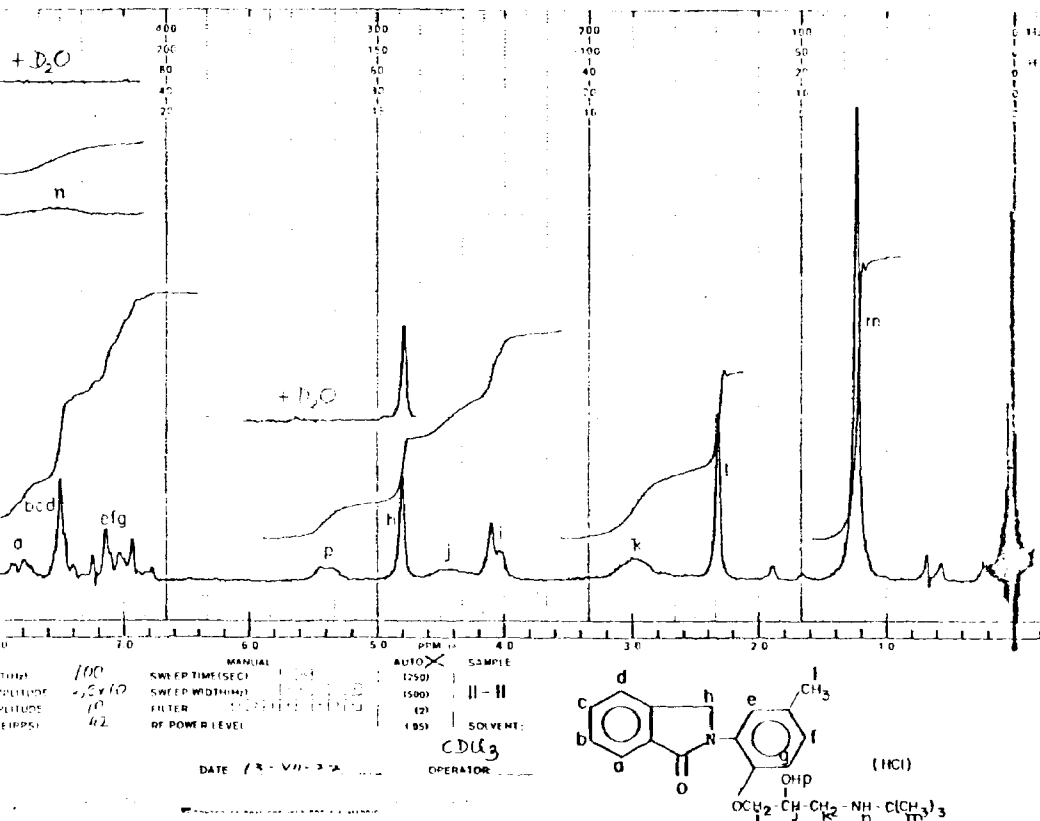
MANUAL
SWEEP TIME (SEC) 12.10
SWEEP WIDTH (MHz) 12.10
FILTER 12.10
RF POWER LEVEL 12.10

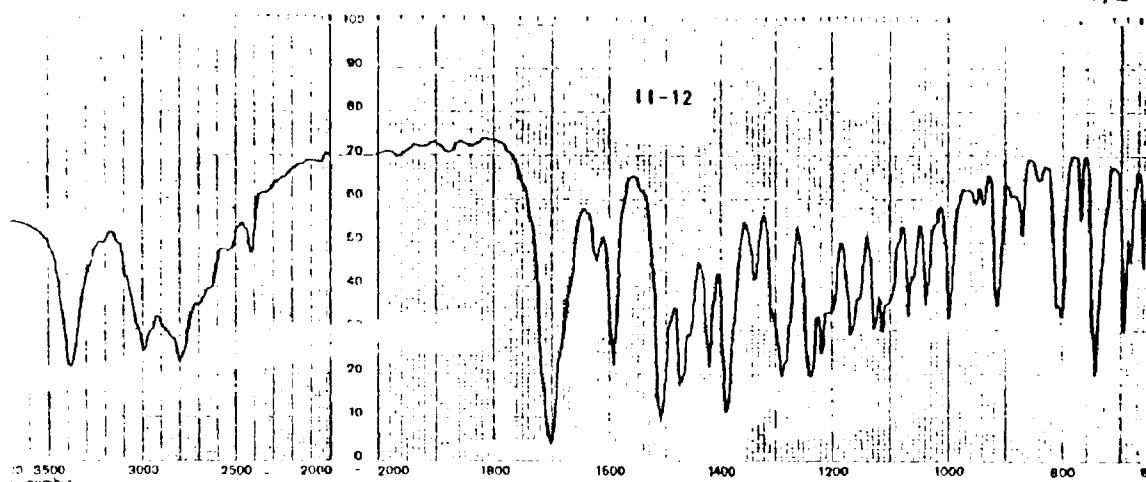
AUTO X
SAMPLE 11-10
SOLVENT: CDCl_3
DATE: 2-11-77
OPERATOR



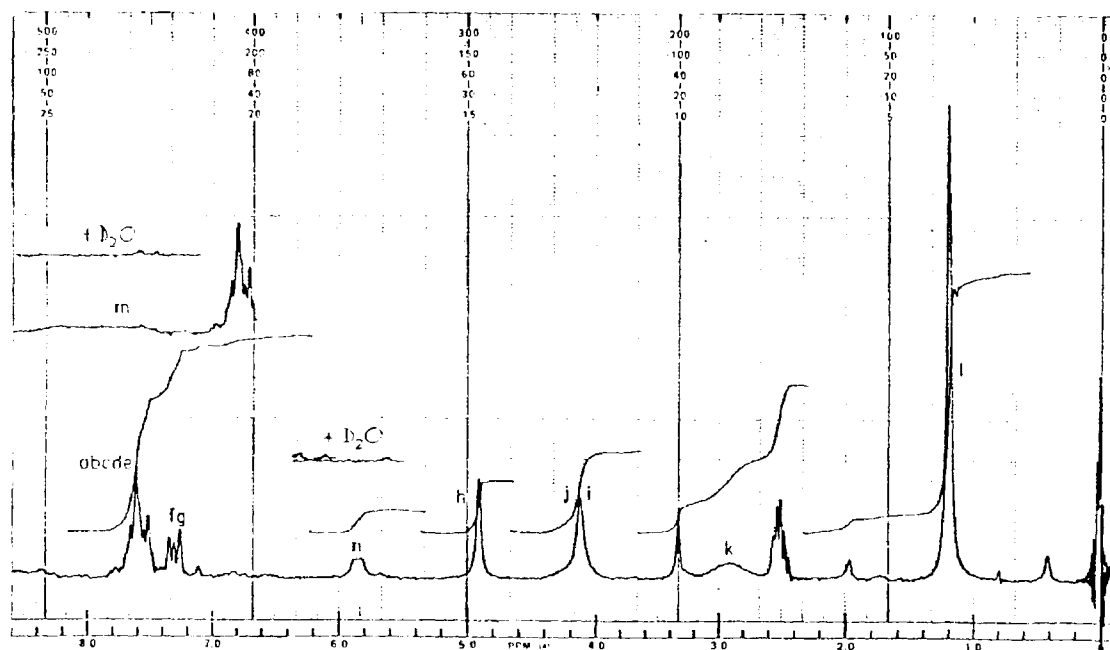


3380(v. tens. O-H), 3000 y 2800(v. tens. N-H asoc.), 2960(v. tens. C-H alif.), 1710(v. tens. C=O), 1590(v. flex. N-H), 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1390(v. flex. C-H sim. t-Bu), 1300(v. tens. C-N), - 1240(v. tens. C-O y flex. O-H), 820, 800 y 745(v. flex. C-H f.d.p) cm^{-1} .





3380(v. tens. O-H), 3000 y 2800(v. tens. N-H), 1700(v. tens. C=O), 1590(v. flex. N-H), 1510(v. tens. C=C e.e.p.), 1390(v. flex. C-H-sim. t-Bu), 1290(v. tens. C-N), 1240(v. tens. C-O y flex. O-H), - 870, 800 y 745(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



SWEEP OFF SETTING
SPECTRUM AMPLITUDE
INTEGRAL AMPLITUDE
SPINNING RATE (PPS)

50
100
10
50

MANUAL
SWEEP TIME (SEC)
SWEEP WIDTH (HZ)
FILTER
RF POWER LEVEL

DATE 6-11-78

AUTO

SAMPLE

12500

15000

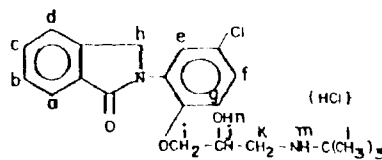
(2)

(0.05)

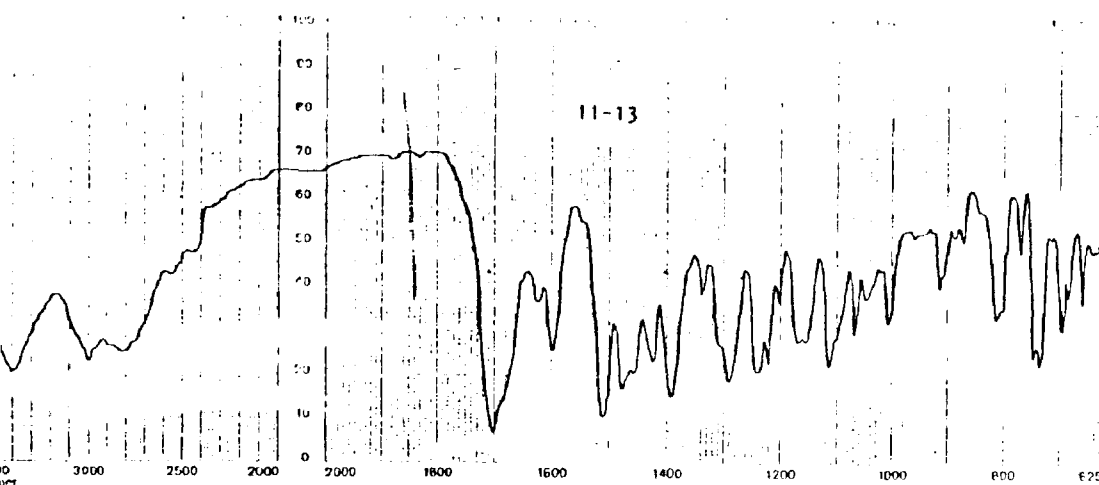
SOLVENT

DMSO-d₆

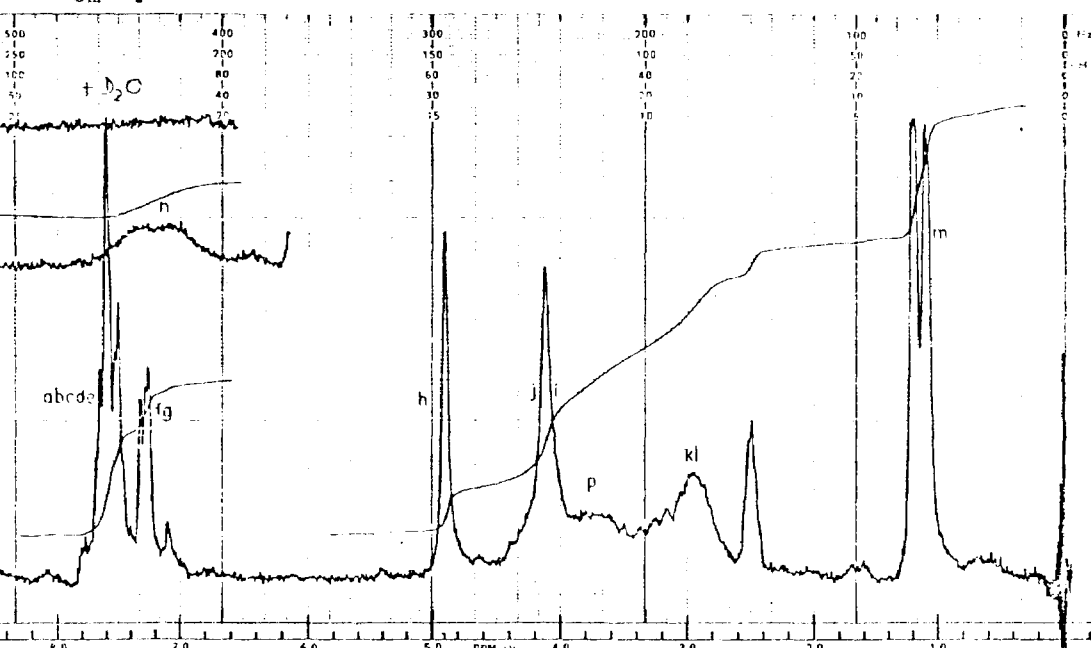
OPERATOR



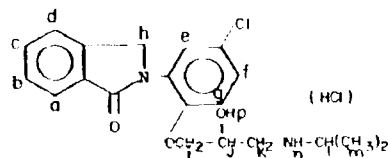
-173-

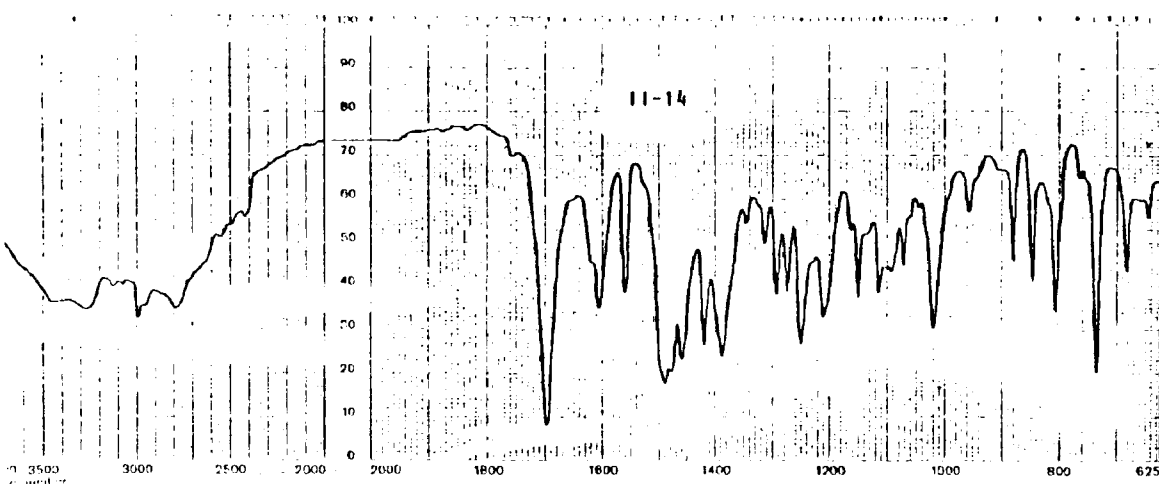


3400(v. tens. O-H), 3000 y 2800(v. tens. N-H asoc.), 2960(v. tens. C-H alif.), 1700(v. tens. C=O), 1600(v. flex. N-H), 1510(v. tens. C=C c.e.p.), 1390(v. flex. C-H sim. i-Pr), 1290(v. tens. C-N), - 1240(v. tens. C-O y flex. O-H), 870, 810 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

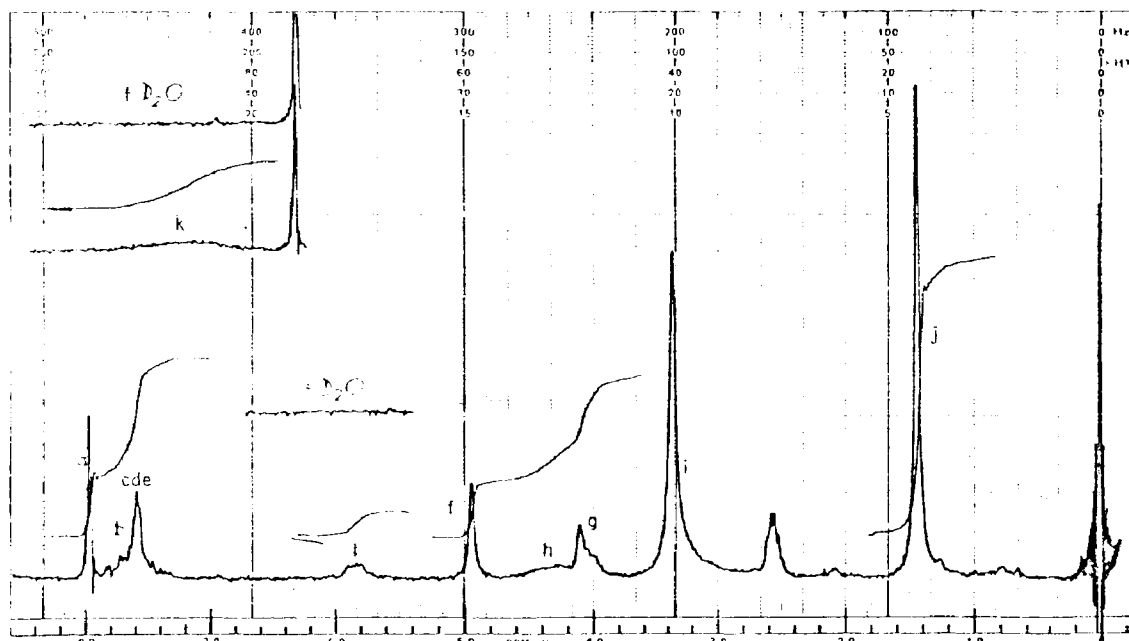


DATE: 16-X-78
 OPERATOR: DMSO-d₆
 SAMPLE: 11-13
 SOLVENT: DMSO-d₆
 (HCl)

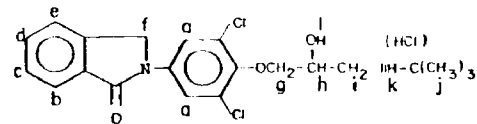


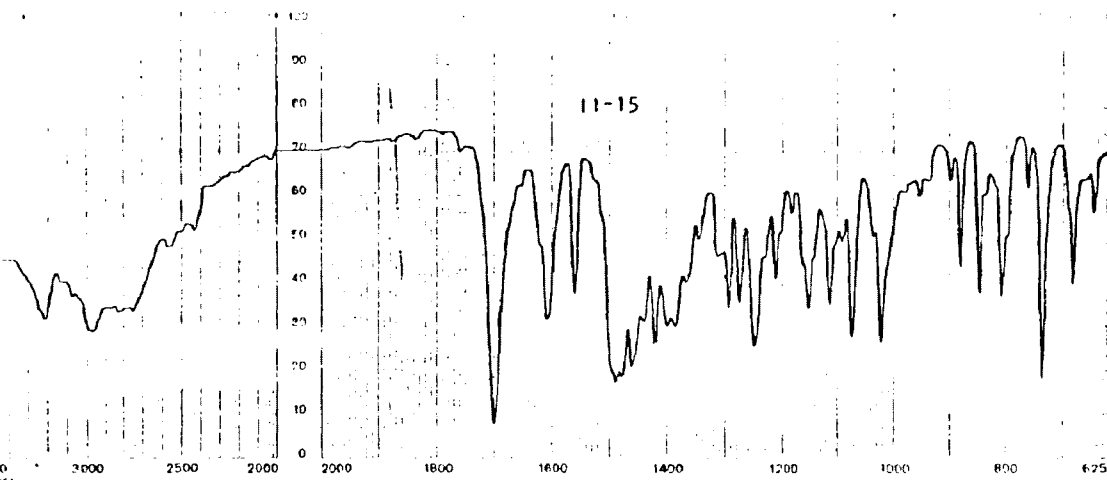


3280(v. tens. O-H), 2990 y 2790(v. tens. N-H asoc.), 2950(v. tens. C-H alif.), 1700(v. tens. C=O), 1560(v. flex. N-H), 1605 y 1490(v. tens. C=C e.e.p.), 1390(v. flex. C-H sim. t-Bu), 1290(v. tens. C-N), 1250(v. tens. C-O y flex. O-H), 1020(v. flex. C-H rocking), 845 y 735(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

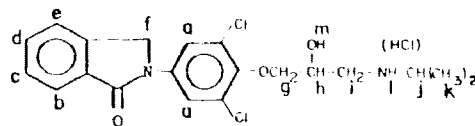
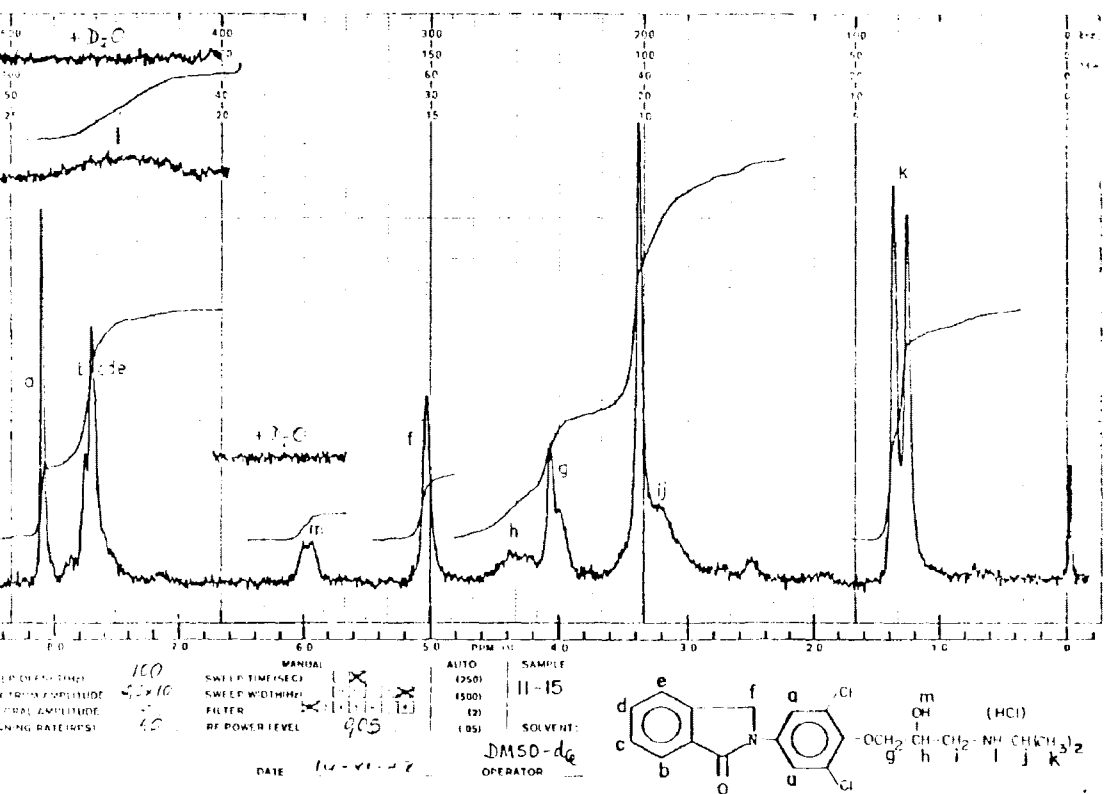


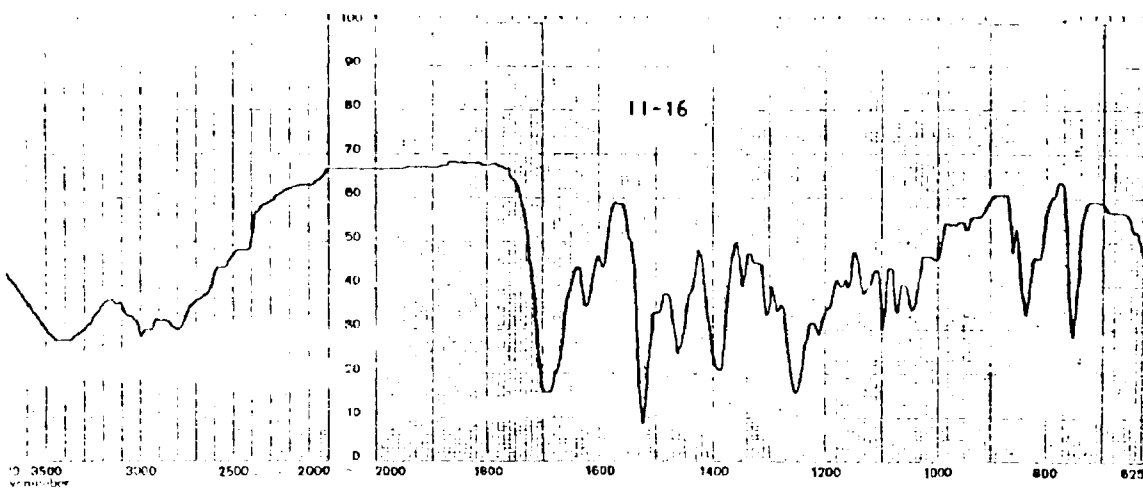
SWEEP OFF (TIME) 100
SPECTRUM AMPLITUDE 2.7 x 10
INTEGRAL AMPLITUDE 10
SPINNING RATE (PSI) 420
MANUAL
SWEEP TIME (SEC) 10
SWEEP WIDTH (HZ) 10
FILTER 10
RF POWER LEVEL 10
DATE 13-X-77
SAMPLE 11-14
SOLVENT DMSO-d6
OPERATOR C. B. 1



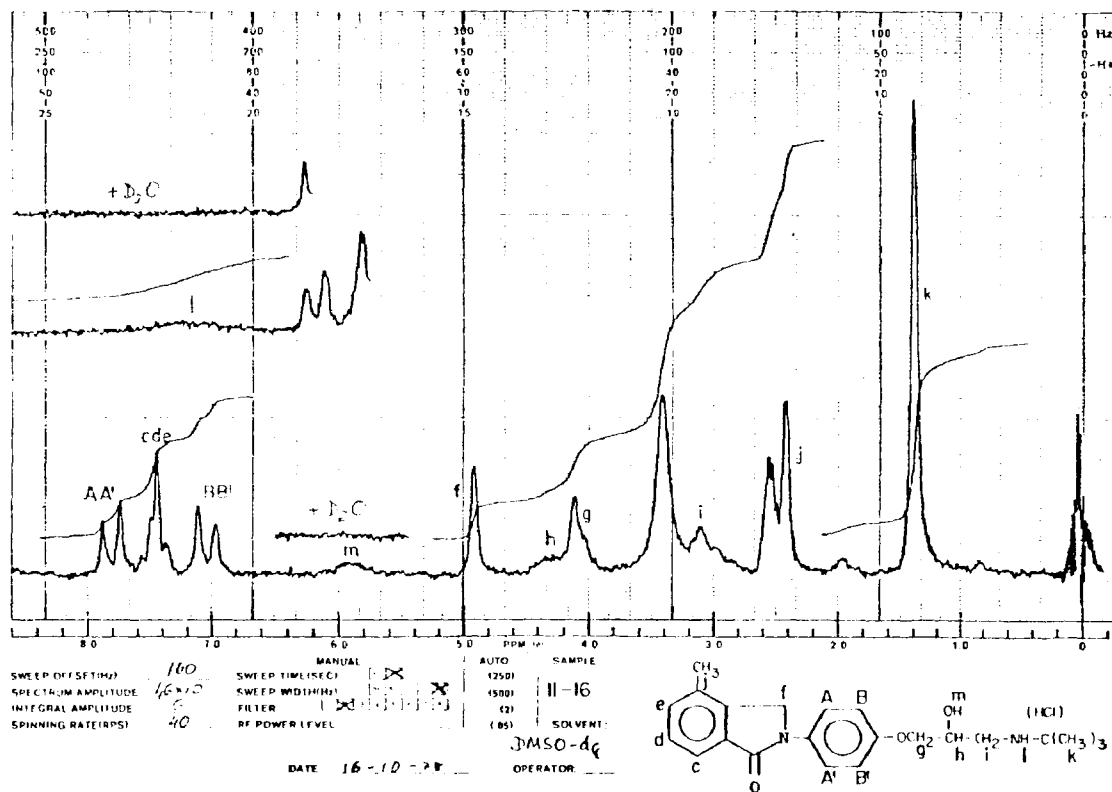


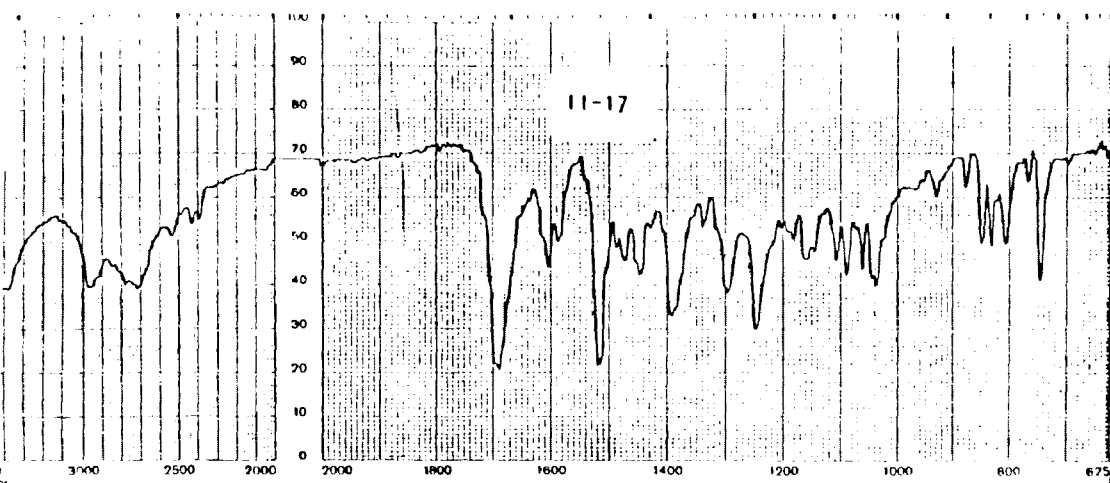
3200(v. tens. O-H), 3070(v. tens. C-H arom.), 2980 y 2800(v. tens. N-H asoc.), 1700(v. tens. C=O), 1610 y 1490(v. tens. C=C e.e.p.), 1560(v. flex. N-H), 1400 y 1385(v. tens. C-H sim. i-Pr), 1290(v. tens. C-N), 1250(v. tens. C-O y flex. O-H), 1020(v. flex. C-H rocking), 845 y 735(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



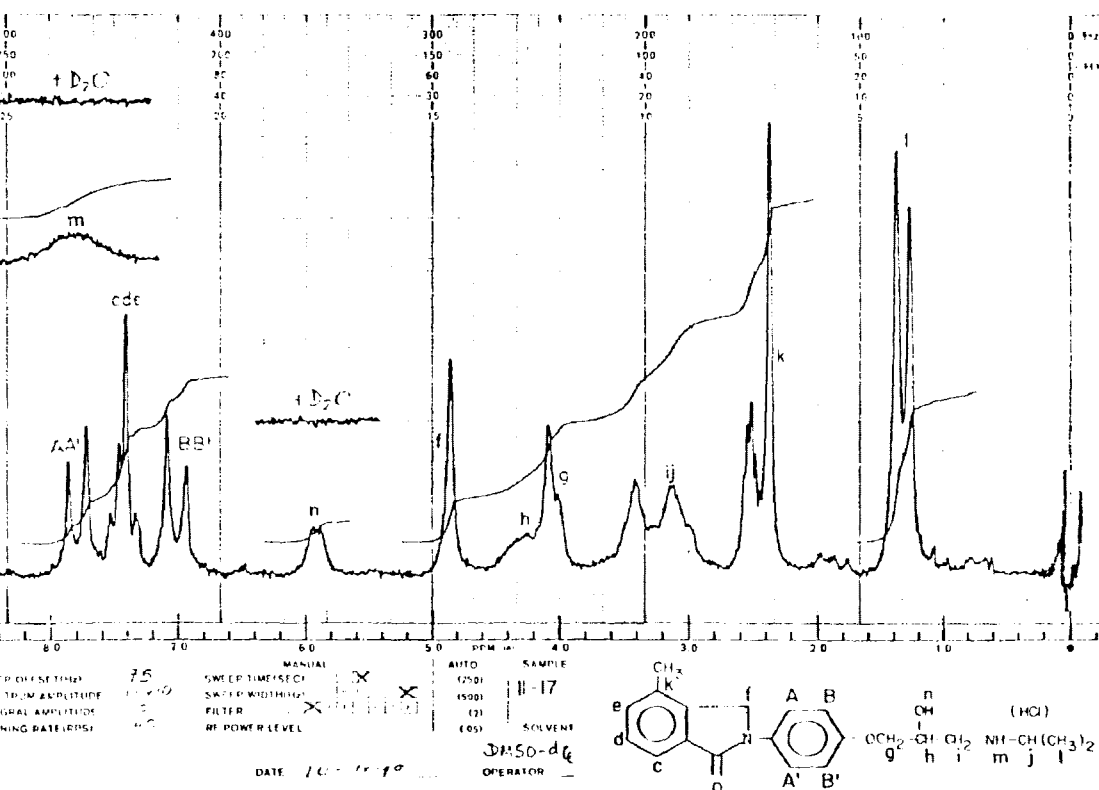


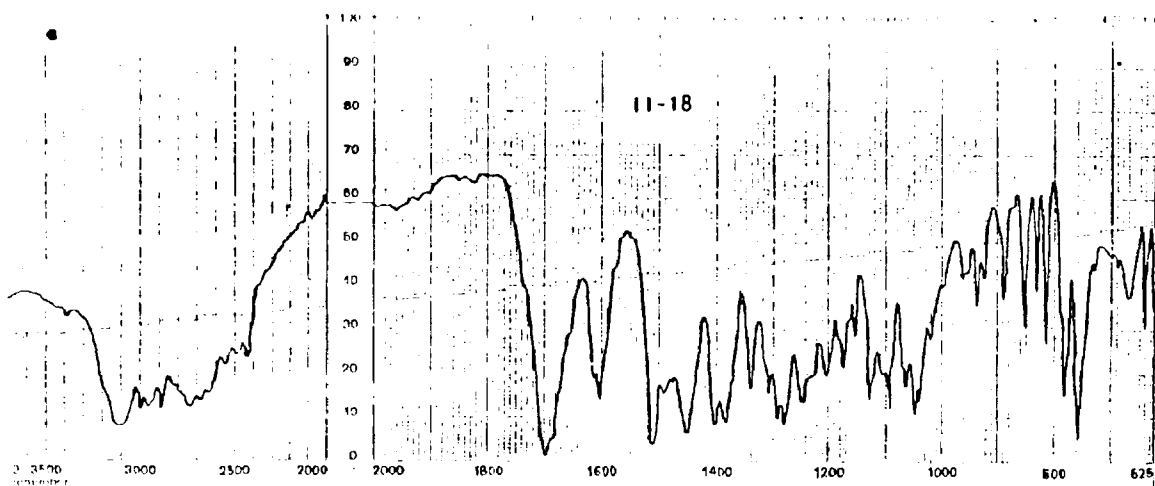
3400(v. tens. O-H), 3000 y 2800(v. tens. N-H asoc.), 2940(v. tens. C-H alif.), 1690(v. tens. C=O), 1590(v. flex. N-H), 1620 y 1520 - (v. tens. C=C e.e.p.), 1390(v. flex. C-H sim. t-Bu), 1305(v. tens. C-N), 1250(v. tens. C-O y flex. O-H), 835 y 750(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



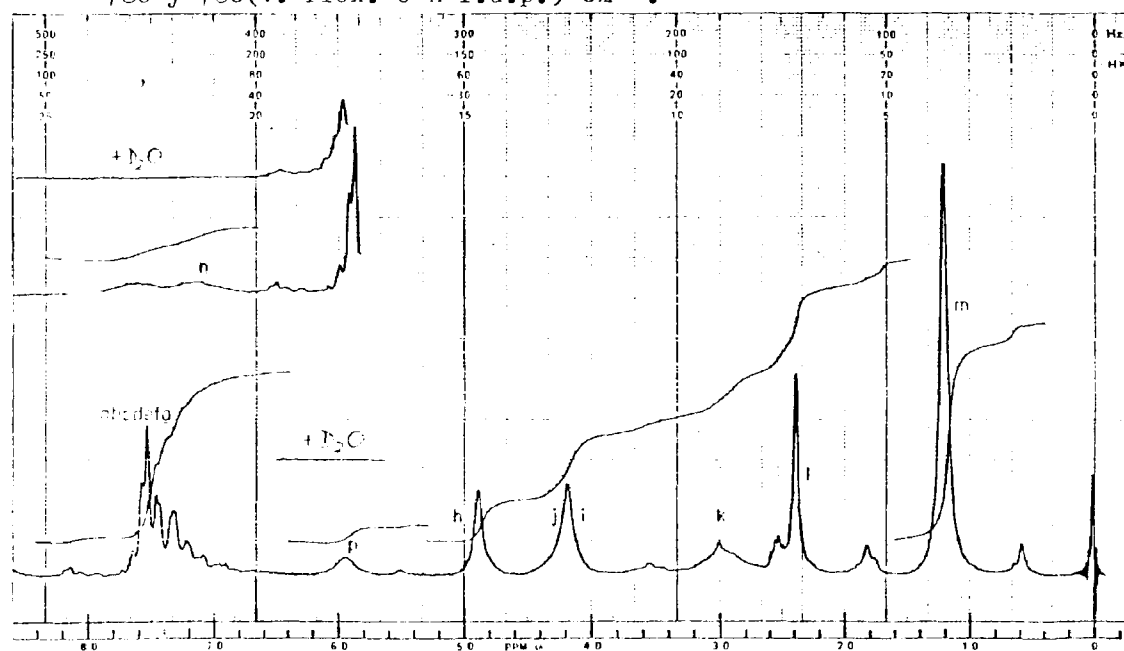


3400(v. tens. O-H), 2960 y 2740(v. tens. N-H asoc.), 1690(v. tens. C=O), 1605 y 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1590(v. flex. N-H), 1390-(v. flex. C-H sim. i-Pr), 1295(v. tens. C-N), 1250(v. tens. C-O y flex. O-H), 830, 805 y 750(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3100(v. tens. O-H), 3000 y 2700(v. tens. N-H asoc.), 2960(v. tens. C-H alif.), 2890(v. tens. C-H alcoxi), 1700(v. tens. C=O), 1600 - (v. flex. N-H), 1510(v. tens. C=C e.e.p.), 1400 y 1380(v. flex. - C-H sim. t-Bu), 1340(v. tens. C-N), 1280(v. tens. C-O y flex. O-H), 780 y 760(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .

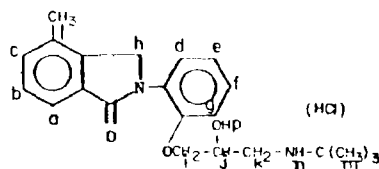


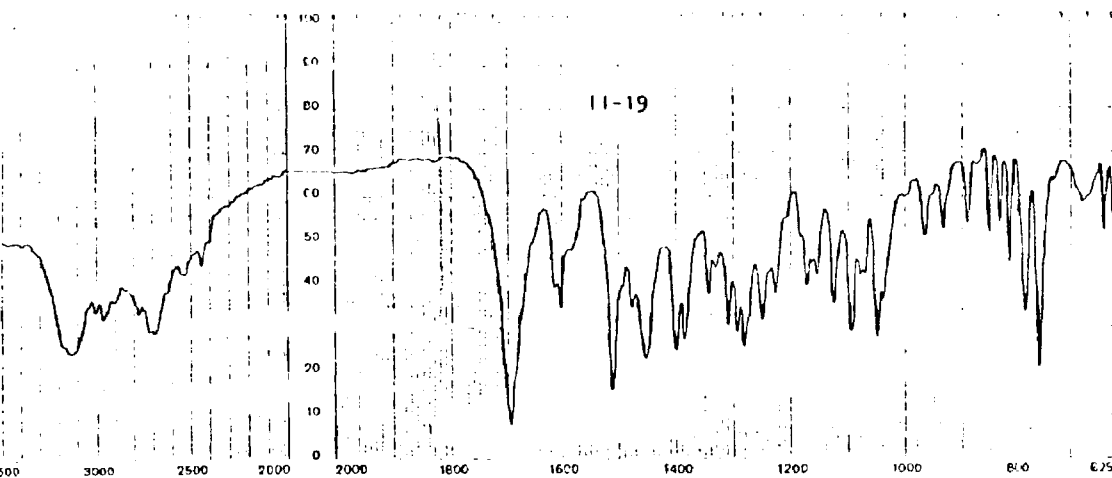
SWEEP (Hz/SEC) 100
SPECTRUM AMPLITUDE 1.5×10
INTEGRAL AMPLITUDE 3
SPINNING RATE (PPS) 40

MANUAL
SWEEP TIME (SEC) 1.00
SWEEP WIDTH (Hz) 10.00
FILTER 1.00
RF POWER LEVEL

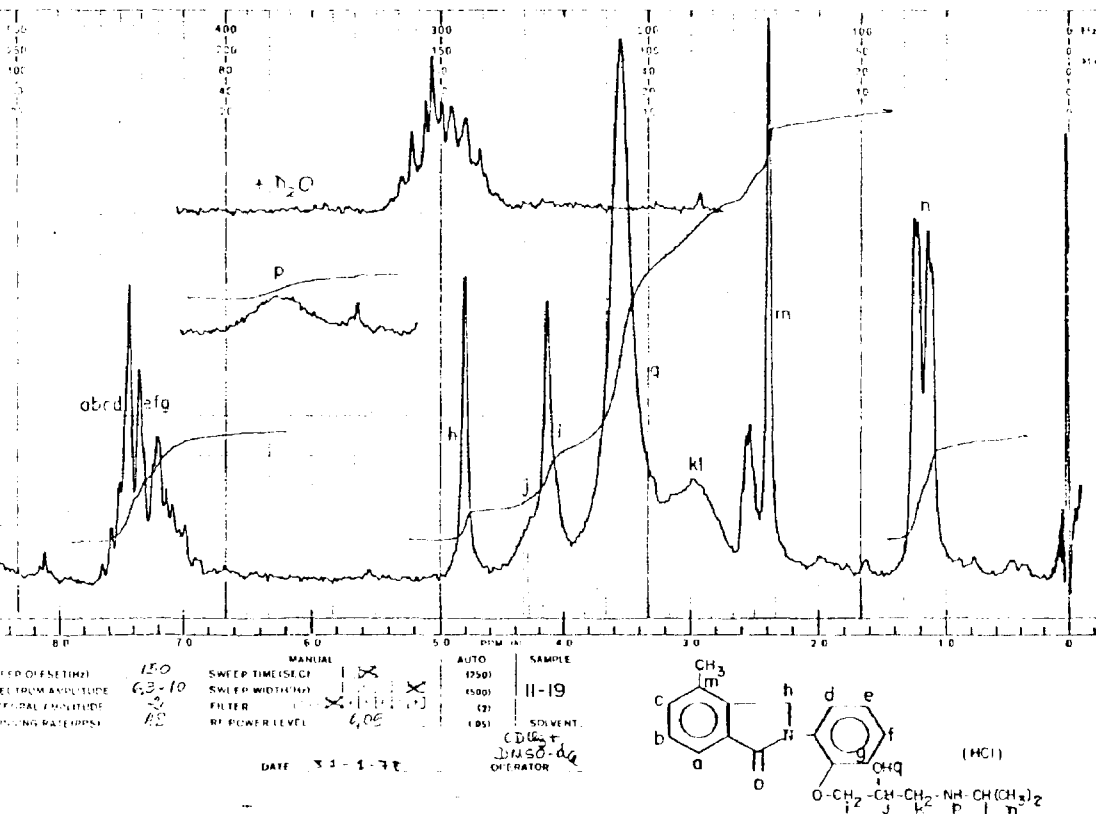
AUTO X
SAMPLE 11-18
SOLVENT: DMSO-d₆
OPERATOR

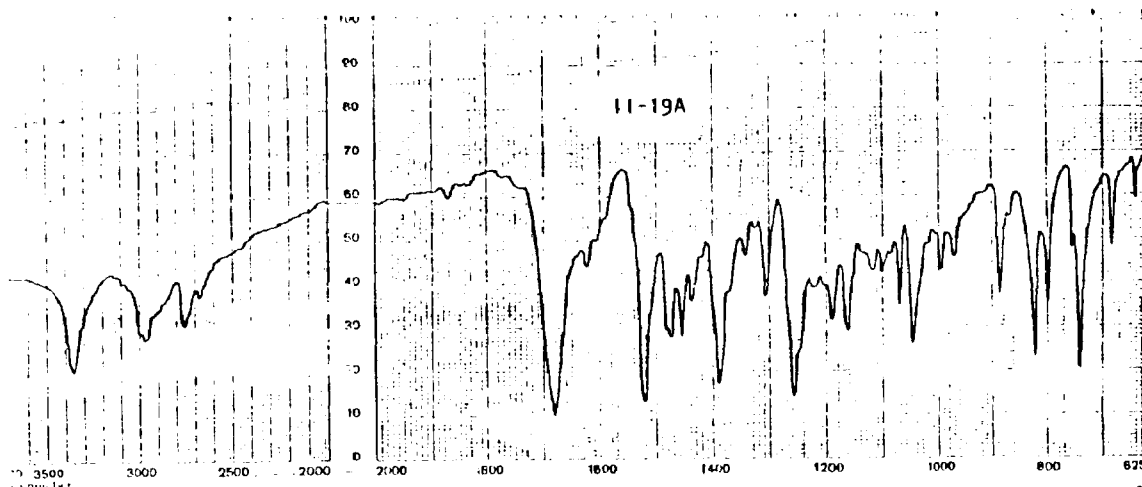
DATE 6-11-77



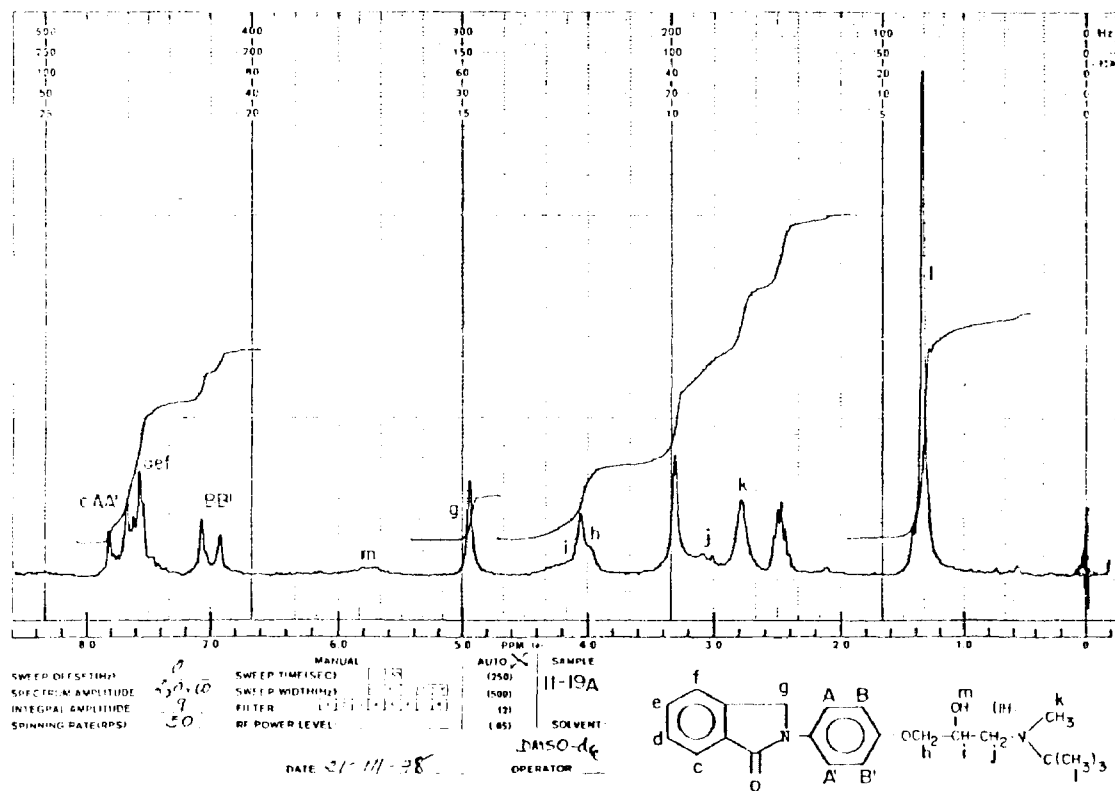


3440(v. tens. O-H), 3000 y 2700(v. tens. N-H asoc.), 2960(v. tens. C-H alif.), 1690(v. tens. C=O), 1600(v. flex. N-H), 1510(v. tens. C=C e.e.p.), 1400 y 1385(v. flex. C-H sim. i-Pr), 1310(v. tens. C-N), 1280(v. tens. C-O y flex. O-H), 1050(v. flex. C-H rocking), 785 y 760(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .





3360(v. tens. O-H), 2970(v. tens. C-H alif.), 2890(v. tens. C-H - alcoxi), 2760(v. tens. N-H), 1680(v. tens. C=O), 1520(v. tens. C=C e.e.p.), 1390(v. flex. C-H sim. t-Bu), 1310(v. tens. C-N), 1260(v. tens. C-O y flex. O-H), 1050(v. flex. C-H rocking), 820 y 740(v. flex. C-H f.d.p.) cm^{-1} .



-181-

V. CONCLUSIONES

- 1.- Se han sintetizado doce 2-(Hidroxifenil)-1H-isoindol-1,3(2H)-dionas, trece 2-(Hidroxifenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas, once 2-[(2,3-epoxipropoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas y veinte 2-[(2-hidroxi-3-(alquilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas (clorhidratos), no descritas en la literatura, habiéndose caracterizado su estructura mediante sus espectros I.R. y de R.M.N. y por sus análisis elementales cuantitativos.
- 2.- La reducción con Zinc en ácido acético glacial, de 1H-isoindol-1,3(2H)-dionas que poseen un grupo Metilo en las posiciones "4" y "5" del anillo bencénico 1H-isoindólico, da lugar preferentemente a la 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona correspondiente que mantiene dicho grupo en las mismas posiciones relativas.
- 3.- El esquema de reacción preferido es el que corresponde, sucesivamente, a la obtención de 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas (bien por reducción directa de ftalimidas o a partir del o-carboxibenzaldehído), de 2-[(2,3-epoxipropoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas y por último de 2-[(2-hidroxi-3-(alquilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas.
- 4.- La presencia de una agrupación Metoxi en posición "orto" del anillo bencénico unido al átomo de nitrógeno en los clorocarbonil-derivados del tipo XIII, da lugar a la aparición en R.M.N., de un cuádruplete "AB" ($J_{AB}=14\text{Hzs.}$) correspondiente a los protones metilénicos contiguos al mismo átomo de nitrógeno.

Esto puede deberse a la gran repulsión polar existente entre los átomos de oxígeno carbonílico o el de cloro, y el de oxígeno etéreo, que condicione el libre giro alrededor del enlace que une el anillo bencénico con el átomo de nitrógeno. De esta manera, la molécula se ve obligada a adoptar una conformación lo suficientemente rígida como para situar a los dos protones en distintas localizaciones estéricas y hacerles resonar a campos diferentes.

- 5.- Los resultados biológicos, tanto "in vivo" como "in vitro", indican que estos compuestos son capaces de interaccionar con los receptores beta-adrenérgicos, y poseen actividad beta-bloqueante, aunque unas diez veces inferior a la correspondiente del Propranolol.
- 6.- Las diferencias existentes entre estos resultados, no son lo suficientemente significativas como para realizar una correlación cualitativa estructura química-actividad biológica. - Aparentemente, la actividad beta-adrenérgica de estos compuestos no depende en gran medida de la sustitución aromática, hecho que sucede en otras ariloxipropanolaminas. La sustitución en el anillo de benceno 1H-isoindólico, el más alejado de la cadena propanólica, tampoco afecta aparentemente a la actividad antagonista beta-adrenérgica.
- 7.- La sustitución del grupo amino secundario en la cadena lateral propanólica, por otro terciario, anula por completo la activi

dad beta-bloqueante, presumiblemente a causa de la pérdida de la conformación que satisface los requerimientos estéricos específicos de los adrenoreceptores beta.

- 8.- Los resultados de la actividad biológica "in vivo", obtenidos para el compuesto II-1, indican que existe una relación directa entre la dosis utilizada y el efecto beta-bloqueante, siendo la DE_{50} para el mismo de 2,7 mg/Kg.
- 9.- Los resultados del análisis conformacional indican que los clorhidratos de las 2-[(2-hidroxi-3-(alquilamino)propoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas, en un disolvente no polar, existen en una conformación rígida estable. La formación de dos puentes de hidrógeno intramoleculares da lugar a una estructura quelatada bicíclica, similar, conformacionalmente hablando, a la de las ariletanolaminas adrenérgicas. El donador de los protones que forman dichos puentes, es el átomo de nitrógeno amónico.
- 10.- Esta similitud conformacional, de nuevo comprobada entre feniletanolaminas y ariloxipropanolaminas, en su interacción con el receptor biológico, hace innecesario evocar la posibilidad de cambios alostéricos o conformacionales en el receptor, al explicar sus acciones similares.
- 11.- Se ha calculado, indirectamente, el efecto anisotrópico diamagnético negativo que produce la agrupación aromática 1-oxo

-2-fenil-2,3-dihidro-1H-isoindólica sobre el protón unido al átomo de carbono que posee el grupo alcoholico en la cadena-3-amino-2-propanólica. El valor medio resultante es de -0,16 p.p.m.

12.- También indirectamente, ha sido calculado el componente anisotrópico positivo de los enlaces C-O y C-N que afecta al protón anterior indicado, a causa de su disposición "ecuatorial" en una conformación de "silla". Los valores hallados están comprendidos entre 0,16 y 0,29 p.p.m.

13.- Las diferencias en los resultados encontrados en los dos apartados anteriores, reflejan la existencia de una distorsión en la ya indicada forma "silla". Esto determina las localizaciones estéricas del grupo Hidroxilo, lo que está relacionado con la selectividad de tales drogas; por tanto, se puede predecir que estos clorhidratos poseen una mayor o menor actividad bloqueante β_1 vs. β_2 . Este podría ser, a priori, un procedimiento cualitativo aproximado de predicción de selectividad beta-bloqueante.

14.- Finalmente, como resumen y complemento de las conclusiones anteriores, se puede decir que la síntesis de nuevos derivados 2,3-dihidro-2-fenil-1-oxo-1H-isoindólicos, con cadena lateral referible al 3-alquilamino-2-propanol, ha proporcionado una nueva serie de compuestos activos en el campo de los bloqueadores beta-adrenérgicos. Este trabajo contribuye por-

lo tanto a su desarrollo, así como a una mejor comprensión - de la estereoquímica de la interacción fármaco-receptor adre_nérgico. De igual modo, queda abierto un amplio campo de estudio en lo que se refiere a la posibilidad de farmacomodula_ción sobre dichas moléculas y al análisis de la selectividad β_1 vs. β_2 -bloqueante.

VI. BIBLIOGRAFIA

- (1) AHIQUIST, R.P.; Am. J. Physiol., 153, 586-92 (1948).
- (2) BLACK, J.W., CROWTHER, A.F., SHANKS, R.G., SMITH, L.H. y DORNHORST, A.C.; Lancet, 1, 1080-1 (1964).
- (3) AMMON, H.L., BALSAMO, A., MACCHIA, F., HOWE, D.B. y KEEFE, W. E.; Experientia, 31, 644 (1975).
- (4) CROWTHER, A.F. y SMITH, L.H.; J. Med. Chem., 11, 1009 (1968).
- (5) CROWTHER, A.F., GILMAN, D.J., McLOUGHLIN, B.J., SMITH, L.H.,-TURNER, R.W. y WOOD, T.M.; J. Med. Chem., 12, 638 (1969).
- (6) NANNINI, G., GIRALDI, P.N., MOLGORA, G., BIASOLI, G., SPINELLI, F., LOGEMANN, W., DRADI, E., ZANNI, G., BUTTINONI, A. y TOMMASINI, R.; Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 23(8), 1090(1973).
- (7) GIRALDI, P.R. y MARIOTTI, V.; Pat. S. African n^o 67 05,704 - 4 Jun. 1968 (C.A.: 70: 68156f).
- (8) JEN, T, y KAISER, C.; J. Med. Chem., 20(5), 693 (1977).
- (9) SANCHEZ GARCIA, P. y ESQUERRO GOMEZ, E.; "Farmacología y su proyección a la clínica", Cap. X (Fármacos bloqueantes adrenérgicos). Lorenzo-Velazquez, B., Ed. Oteo, Madrid 1979.

- (10) LASTRA, L.A. y GARCIA DE JAION, P.D.; "Farmacología y su proyección a la clínica", Cap. XXX (Medicación antiarrítmica).- Lorenzo-Velazquez, B., Ed. Oteo, Madrid 1979.
- (11) POWELL, C.E. y SLATER, I.H.; J. Pharmacol. Exptl. Therap., - 122, 480-8 (1958).
- (12) MORAN, N.C. y PERKINS, M.C.; J. Pharmacol. Exptl. Therap., - 124, 223-30 (1958).
- (13) BLACK, J.W. y STEPHENSON, J.S.; Lancet, 2, 311-4 (1962).
- (14) HOWE, R. y SHANKS, R.G.; Nature, 210, 1336-8 (1966).
- (15) BARRETT, A.M. y CULLUM, V.A.; Br. J. Pharmacol., 34, 43-55 - (1968).
- (16) DOHADWALLA, A.N., FREEDBERG, A.S. y VAUGHAN WILLIAMS, E.M.;- Br. J. Pharmacol., 36, 257-67 (1969).
- (17) RITCHIE, J.M. y GREENGARD, D.; Annu. Rev. Pharmacol. 6, 165-75 (1965).
- (18) DUNLAP, D. y SHANKS, R.G.; Br. J. Pharmacol., 32, 201 (1968).
- (19) GOLDENBERG, C., WANDESTRICK, R., BINON, F. y CHARLIER, R.; - Chim. Ther., 2(4), 285-9 (1970).

- (20) GOLDENBERG, C., WANDESTRICK, R., VAN MEERBEECK, C. y DES- -
CAMPS, M.; Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 12(1), 81 (1977).
- (21) FOTHERGILL, G.A., OSBOND, J.M. y WICKENS, J.C.; Arzneim.- -
Forsch. (Drug Res.), 27(5), 978 (1977).
- (22) SMITH, L.H.; J. Med. Chem., 20(10), 1254 (1977).
- (23) COTREL, C., JEANMART, C. y MESSER, M.N.; Ger. Offen. n^o -
2,313,227, 27 Sept. 1973 (C.A.: 79: 146393h).
- (24) COATES, W.J., ROE, A.M. y SLATER, R.A.; Ger. Offen. n^o -
2,459,468, 3 Jul. 1975 (C.A.: 83: 164219t).
- (25) COATES, W.J., ROE, A.M., SLATER, S.A. y TAYLOR, E.M.; Ger. -
Offen. n^o 2,527,066, 8 En. 1976 (C.A.: 84: 164819j).
- (26) COUNSELL, R.E. y LUCCHESI, B.R.; Ger. Offen. n^o 2,647,038, -
21 Abr. 1977 (C.A.: 87: 134456h).
- (27) LUCCHESI, B.R.; Ger. Offen. n^o 2,333,965, 17 En. 1974 -
(C.A.: 80: 95610n).
- (28) TATSUNO, H., GOTO, K., SHIGENOBU, K. y KASUYA, Y.; J. Med. -
Chem., 20(3), 394 (1977).

- (29) SEEMANN, F. y TROXLER, F.; Ger. Offen. n^o 2,148,553, 6 Abr.-
1972 (C.A.: 77: 19528q).
- (30) DETSCHE GOLD-und SILBER-SCHETDEANSTALT vorm. ROESSLER; Pat.-
Jap. 76 16,416, 24 Mayo 1976.
- (31) ASSELIN, A.A. y HUMBER, L.G.; Pat. U. S. n^o 4, 044,131, 23 -
Ag. 1977 (C.A.: 87: 184517z).
- (32) BACON, R.G.R. y KARIM, A.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, -
272 (1973).
- (33) BADDAR, F.G., FAHMY, A.F.M. y ALY, N.F.; J. Chem. Soc. Per--
kin Trans. I, 2448 (1973).
- (34) HOOGWATER, D.A.; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 92, 819 (1973).
- (35) YAMAMOTO, I.; Tetrahedron Lett., 2295 (1971).
- (36) BREThERICK, L., GAIMSTER, K. y WRAGG, W.R.; J. Chem. Soc., -
2919 (1961).
- (37) HELFERICH, B. y BÖSHAGEN, H.; Chem. Ber., 92, 2813-27 (1959).
- (38) MÜLLER, H.K. y RIECK, G.; J. Prakt. Chem. 9, 30-2 (1959).
- (39) CYMERMAN-CRAIG; J. Chem. Soc., 4114 (1956).

- (40) GROB, K.H. y GAGNEUX, A.; *Helv. Chim. Acta*, 40, 130 (1957).
- (41) BLAIR, J. y BROWN, J.J.; *J. Chem. Soc.*, 708 (1955).
- (42) TOTH, A. y MEYER, G.; *Ger. Offen. n^o 2,147,535*, 29 Mar. 1973
(C.A.: 78: 158984u).
- (43) CALVIN A. BUEHLER y DONALD E. PEARSON; "Survey of Organic -
Syntheses", 900, Ed. J. Wiley and Sons Inc. (1970).
- (44) KURODA, T., TACHIBANA, K. y GOTO, H.; *Japan Kokai n^o 76 65755*
7 Jun. 1976 (C.A.: 85: 177250n).
- (45) BREWSTER, J.H. y FUSCO, A.M.; *J. Org. Chem.*, 28, 501 (1963).
- (46) CARNEY, R.W.J.; *Pat. U. S. n^o 3,960,874*, 1 Jun. 1976 -
(C.A.: 85: 142967z).
- (47) McALEES, A.J. y McCRINDLE, R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*
2030-40 (1977).
- (48) McALEES, A.J. y McCRINDLE, R.; *J. Chem. Soc. (C)*, 2425 (1969).
- (49) DAR'EVA, E.P. y MIKLUKHIN, G.P.; *Zhur. Obshchey Khim.* 29, -
620 (1959).

- (50) DANISHEFSKY, S., BRYSON, T.A. y PUTHENPURAYIL, J.; J. Org. -
Chem., 40(6), 796 (1975).
- (51) KURODA, T., GOTO, H. y ISHIKAWA, T.; Japan Kokai n^o 76 34147
23 Mar. 1976 (C.A.: 85: 77995r).
- (52) TRANI, A. y BELLASIO, E.; J. Heterocycl. Chem., 14(1), 113 -
(1977).
- (53) ERBA, CARLO, S..p. A.; Pat. Austriaca n^o 337,173, 10 Ju. -
1977 (C.A.: 87: 152017v).
- (54) TAKEYUKI, A. y TOSHIYUKI, S.; Yakugaku Zasshi, 88(3), 247-53
(1968).
- (55) KIGASAWA, K., HIIRAGI, M., ISHIMARU, H., HAGA, S. y SHIRAYA-
MA, K.; J. Heterocycl. Chem. 15, 369 (1978).
- (56) IQBAL, A.F.M.; Helv. Chim. Acta, 55, 798 (1972).
- (57) TSUTOMU, K. y SHIGETAKA, Y.; Ger. Offen. n^o 2,640,884, 24 -
Mar. 1977 (C.A.: 87: 53076g).
- (58) MANASEK, Z. y LUSTON, J.; Zh. Prikl. Khim. (Leningrad), -
49(5), 1181-2 (1976).

- (59) HOEFLE, M.L., HASTINGS, S.G., MEYER, R.F., COREY, R.M., HOLMES, A. y STRATTON, C.D.; J. Med. Chem. 18(2), 148 (1975).
- (60) CROWTHER, A.F., HOWE, R. y SMITH, L.H.; J. Med. Chem., 14(6), 511 (1971).
- (61) BRENDSTREME, A.E.; Pat. Japan. n^o 76 39637, 2 Abr. 1976.
- (62) SCHWENDER, C.F., FARBER, S. BIAUM, C. y SHAVEL, J.; J. Med.-Chem., 13(4), 684 (1970).
- (63) GAERTNER, V.R.; Tetrahedron, 23, 2123-6 (1967).
- (64) TSUKAMOTO, K., SUZUKI, Y., IZUMI, A. e HIRAMATSU, Y.; Pat. - Japan. n^o 71 28534, 19 Ag. 1971 (C.A.: 75: 129516a).
- (65) GAERTNER, V.R.; J. Am. Chem. Soc., 32, 2972 (1967).
- (66) GAERTNER, V.R.; J. Org. Chem., 32(10), 2972-5 (1967).
- (67) GAERTNER, V.R.; Tetrahedron Lett., 39, 4691-4 (1966).
- (68) KUNOS, G. y NICKERSON, M.; Br. J. Pharmacol., 59, 603-14 - (1977).
- (69) LEVI, J.V. y RICHARDS, V.; J. Pharmacol. Exp. Ther., 150, - 361 (1965).

- (70) SCHILD, H.O.; Br. J. Pharmacol., 2, 189-96 (1947) y Br. J. -
Pharmacol., 4, 277-80 (1949).
- (71) LEEFKOWITZ, R.J., HABER, E. y O'HARA, D.; Proc. Natl. Acad. -
Sci. U. S. A., 69, 2828 (1972).
- (72) BELLEAU, B.; Ann. N. Y. Acad. Sci., 139(3), 580-605 (1967).
- (73) SMYTHIES, J.R.; Eur. J. Pharmacol., 19, 18 (1972).
- (74) ROBISON, G.A., BUTCHER, R.W. y SUTHERLAND, E.W.; Ann. N. Y.-
Acad. Sci., 139, 703 (1967).
- (75) PORTOGHESE, P.S.; Annu. Rev. Pharmacol., 10, 51 (1970).
- (76) SMISSMAN, E.E. y GASTROCK, W.H.; J. Med. Chem., 11, 860 -
(1968).
- (77) VAUGHAN WILLIAMS, E.M. y PAPP, J.G.; Postgrad. Med. J., Nov.,
Suppl., 22-32 (1970).
- (78) ISON, R.R., PARTINGTON, P. y ROBERTS, G.C.K.; Molec. Pharmac.
2, 756 (1973).
- (79) PETRONGOLO, C., TOMASI, J., MACCHIA, B. y MACCHIA, F.; J. -
Med. Chem., 17, 501 (1974).

- (80) BARRET, A.M.; "Drug Design", Vol. III, 205-28, Ed. E.J. Ariens, Academic Press, New York (1972).
- (81) PATIL, P.N., LAPIDUS, J.B. y TYE, A.; J. Pharm. Sci., 59, - 1205 (1970).
- (82) COMER, W.T.; American Chemical Society, Medicinal Chemistry-Symposium, Abstracts, 14a (1970).
- (83) DANGOUMAU, J., BARRANS, Y. y COTRAIT, M.; J. Pharmacol. - (Paris), 4, 5 (1973).
- (84) KIER, L.B.; J. Pharm. Pharmacol., 21, 93 (1969).
- (85) KIER, L.B.; J. Pharmacol. Exp. Ther., 164, 75 (1968).
- (86) TICHY, M.; Adv. Org. Chem. Methods Results, 2, 115 (1965).
- (87) JOESTEN, M.D. y SCHAAD, L.J.; "Hydrogen Bonding", Ed. Marcel Dekker, New York (1974).
- (88) KUHN, R.A., WIRES, R.A., RUOFF, W. y KWART, H.; J. Am. Chem. Soc., 91, 4790 (1969).
- (89) FOSTER, A.B., HAINES, A.H. y STACEY, M.; Tetrahedron, 16, - 177 (1961).

- (90) KRUEGER, P.J. y METTEE, H.D.; Can. J. Chem., 43, 2970 (1965).
- (91) JACKMAN, L.M.; "Applications of Nuclear Magnetic Resonance - Spectroscopy in Organic Chemistry" 1^a Ed., 115, Pergamon - Press, New York (1959).
- (92) VAN ROSSUM, J.M.; Arch. Inter. Pharmacodyn., 143, 299-330 - (1963).
- (93) KEASLING, H.H. y SCHUELER, F.W.; J. Am. Pharm. Assoc., 39, - 87-90 (1950).
- (94) LUND, H.; Acta Chem. Scand., 8, 1307-15 (1954).
- (95) RABJOHN, N., DRUMM, M.F. y ELLIOT, R.L.; J. Am. Chem. Soc., - 78, 1631-4 (1956).
- (96) HORAK, V. y NOVOTNY, L.; Chem. Listy, 46, 357-9 (1952).
- (97) CRIPPA, G.B. y GUARNERI, M.; Ann. Chim., 42, 336-43 (1952).
- (98) LADENBURG, R.; Ber., 2, 1528 (1876).
- (99) BOGERT, M.T. y CONNITT, G.H.; J. Am. Chem. Soc., 51, 900-15- (1929).

- (100) SMITH, L.H. y TUCKER, H.; J. Med. Chem., 20, 1653 (1977).
- (101) EDWARDS, J.A., BERKOZ, B., LEWIS, G.S., HALPERN, O., FRIED, J.H., STROSBURG, A.M., MILLER, L.M., URICH, S., LIU, F. y - ROSZKOWSKI, A.P.; J. Med. Chem., 17, 200 (1974).
- (102) NESMEYANOV, A.N., SAZANOVA, V.A., GERASIMENKO, A.V. y MEDVEDEVA, V.G.; Izv. Akad. Nauk S.S.S.R., Otd. Khim. Nauk, 2073 -4 (1962).
- (103) CASTELLANETA; Jahresb. Fortsch. Chemie, 1383 (1893).
- (104) VANAGS, G. y VEINBERGS, A.; Ber., 75, 1558-69 (1942).
- (105) ROWE, F.M. y MITARB, S.; J. Chem. Soc., 704 (1926).
- (106) ROWE, F.M., HIMMAT, M.A. y LEVIN, E.; J. Chem. Soc., 2561 - (1928).
- (107) TAYLOR, M.D. y GRANT, L.R.; J. Chem. Educ., 32, 39 (1955).

